

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

Année 1972

N° **92**

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

M. ANDRE Bernard

né le 1er JUIN 1947 à Thorigny sur Marne - 77 -

Présentée et soutenue publiquement le **24 JAN 1973**

Titre de la Thèse :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU BROMURE
de PANCURONIUM

 Président : M. LEMAIRE, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550828_0032

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	N...	Clinique obstétricale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIBE	Clinique chirurgicale A
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Sémiologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	N...	Clinique médicale A
	POULAIN	Médecine opératoire
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BRION	Psychiâtrie
	FABRE	Physiologie
	IZARD	Histologie et embryologie
	MOREL	Bactériologie, virologie
	MORIN	Neurologie
	POILPRE	Psychiâtrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mle	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	FERNANDEZ	Physique médicale
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOULIN	Pharmacologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	THOMAS	Immunologie, hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé)

Par délibération en date du 29 mai 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A MA FEMME,

En témoignage de mon Amour.

A MES PARENTS,

Avec toute mon affection et ma reconnaissance

A MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAIRE,

titulaire de la Chaire de Physiologie
Biologiste des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Qu'il soit assuré de notre profonde
reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE QUESNEL,

Chef du Département d'Anesthésiologie
du C. H. U. de CAEN

En témoignage de notre gratitude

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ MOULIN,

Professeur agrégé de Pharmacologie

Dont les conseils éclairés nous furent
d'une grande utilité, et dont l'accueil
fut si sympathique

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE GIGNOUX,

Maître de conférence Agrégé,
Chirurgien des Hôpitaux

En le remerciant pour l'honneur
qu'il nous fait en jugeant cette
thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BRICARD,

Anesthésiologiste des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de
cette thèse,

en témoignage de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT,

A NOS CAMARADES DU DEPARTEMENT D'ANESTHESIOLOGIE

P L A N

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU
BROMURE DE PANCURONIUM

- I Introduction, Historique
- II Physiologie de la transmission neuro-musculaire
- III Modes d'action des bloqueurs de la plaque motrice
- IV Etude pharmacologique et clinique du bromure de pancuronium (PAVULON*)
 - 1) Pharmacologie du bromure de pancuronium
 - 2) Profil clinique du pancuronium
 - 3) Notre expérience du bromure de pancuronium (à propos de 539 cas)
 - 4) Conclusion

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU BROMURE DE PANCURONIUM

Introduction

Les agents curarisants sont sans doute parmi les plus précieux auxiliaires de l'anesthésie générale ; leur utilisation appropriée a permis les progrès de l'anesthésiologie depuis une trentaine d'années, et, partant, ceux de la chirurgie, en reculant les limites de l'opérabilité et en élargissant l'éventail des indications chirurgicales.

En quoi l'apport du curare a-t'il permis cet immense bond en avant ?

Le curare, comme chacun pourrait le qualifier, est un "poison paralysant". Comme tel, en effet, il a la propriété de provoquer un relâchement musculaire parfait, à doses convenables, de toutes les fibres striées. Ainsi ne sont pas épargnées celles appartenant aux muscles abdominaux, au diaphragme ou aux muscles des membres.

Ce relâchement musculaire, à l'aide de la seule anesthésie générale, ne peut être obtenu qu'à un stade avancé de narcose, il nécessite par conséquent une dose d'anesthésique très importante, à la limite extrême du stade toxique, d'où danger de surdosage (marge de sécurité très réduite) et contre indications à l'anesthésie générale plus fréquentes, particulièrement pour les interventions abdominales.

L'emploi du curare nous permet d'alléger une anesthésie, en ce sens que le relâchement musculaire, aussi profond qu'il soit, peut être obtenu à n'importe quel stade anesthésique, il devient alors possible de n'assurer au patient qu'une simple perte de conscience, c'est-à-dire de lui limiter l'apport anesthésique, tout en assurant au chirurgien des conditions de travail satisfaisantes.

Dans cette thèse, nous nous proposons d'étudier un des derniers nés des curares synthétiques, le bromure de pancuronium (PAVULON*) en partant des quelques 539 anesthésies générales combinées à ce myorésolutif, effectuées au Centre Hospitalier Universitaire de Caen.

Auparavant, toutefois il nous semble opportun de rappeler quelques notions concernant l'histoire de la curarisation, dont la source est si lointaine, la physiologie de la transmission neuromusculaire, ainsi que la pharmacologie et le mode d'action des différents bloqueurs de la plaque motrice.

Historique de la curarisation

Le curare et sa préparation par les indigènes, ont été longtemps entourés de mystères et légendes colportés tout d'abord par les Espagnols conquérants de l'Amérique du Sud, puis par les explorateurs et voyageurs de retour de ce pays.

L'origine même du mot curare reste encore un peu obscure ; il semble bien pourtant que nous la devions à Sir Walter RALEIGH qui, au retour d'un voyage Sud Américain, donna le premier un nom à cette substance paralysante employée par les indigènes (1596).

Les Indiens de l'époque appelaient "OURARI" une liane du genre Strychnos, couramment rencontrée dans leurs régions. Par déformations successives, OURARI a donné curare. L'origine linguistique du mot serait guyannaise.

Le curare n'était qu'un parmi les différents poisons employés par les Indiens d'alors. En effet, nombreuses étaient les préparations hautement toxiques dont les indigènes enduisaient leurs flèches.

Ces substances étaient en général tirées du MANCENILLIER, arbre dont la gomme et les extraits de pommes servaient de base à ce qu'on appelle le poison de flèche, dont la valeur toxique pouvait, suivant régions et rites, être diversement augmentée par d'autres produits, tels que têtes de fourmis écrasées, sang ou venin de serpents etc...

Ces poisons à base de MANCENILLIER étaient connus de toutes les tribus guerrières habitant les côtes de la mer des Caraïbes. Leur préparation était également tenue secrète, et leur usage s'était vite répandu dans la profondeur du continent et jusqu'au Mexique du Nord. Leur raison d'être était la guerre intertribale, ou contre l'envahisseur.

Le curare lui, semble n'avoir pas été d'emblée reconnu par les Espagnols. On connaît fort peu d'anciennes descriptions de ce

poison, à tel point qu'une seule allusion, il est vrai très diffuse, lui est faite par un explorateur espagnol, Alphonso PEREZ de TOLOSA. Celui-ci en effet, vers 1500, rencontra des tribus indiennes se servant non plus d'un arc, mais d'une sarbacane, lançant des fléchettes "dont l'extrémité est enduite d'une certaine herbe faisant peu de mal". Ces fléchettes "produisent au blessé une léthargie profonde dont profite l'Indien pour s'enfuir".

Cette observation ne fut cependant rapportée qu'un siècle et demi plus tard, vers 1650, c'est pourquoi il faut attendre le voyage de Sir RALEIGH, en 1595, pour qu'une distinction puisse être faite entre les deux groupes de poisons sud américains :

D'une part, les poisons faits pour la guerre, poisons de flèches, utilisés par les tribus les plus belliqueuses.

Et d'autre part, le curare, poison de chasse, de fléchettes, employé par des tribus de culture tout à fait différente.

Malgré l'observation de Alphonso PEREZ de TOLOSA, il n'est d'ailleurs pas prouvé que le curare ait été employé par les indigènes dans un but guerrier.

Il faut ensuite 1740, date à laquelle le Père José GUMILLA donne une description satisfaisante de l'action du curare, et découvre son origine dans une liane du genre Strychnos.

Vers 1745, voyageant séparément dans la même région, DELA CONDAMINE et de ULLVA, décrivent tous deux le curare sous le nom de TICUNA (du nom d'une tribu de la Haute Amazonie). Ce curare serait extrait, lui, d'une liane du genre Cholodendron.

C'est FONTANA qui, en 1781, publie à Florence les résultats des premières recherches scientifiques concernant cette substance, suivi en cela, en 1811, par Benjamin C BRODIE, (lequel décrivait en 1851 comment maintenir en vie les animaux curarisés, par la respiration artificielle).

C'est Claude BERNARD qui, entre 1844 et 1865 étudia le plus profondément le mode d'action des curares, dans son oeuvre "Études physiologiques sur quelques poisons américains". Les expériences lui permirent de démontrer l'action élective de ces drogues sur la jonction neuro-musculaire.

A cette occasion, il écrivit "le curare, à l'égal de beaucoup d'autres poisons énergiques, entrera certainement dans le

domaine de la médecine, mais il serait nécessaire pour cela d'en connaître exactement la composition dans un temps assez rapproché".

Il faudra cependant attendre presque cent ans entre les recherches de Claude BERNARD et l'application clinique de ce produit. En effet, seules des techniques de séparation assez poussées pouvaient donner naissance à une substance suffisamment purifiée, donc utilisable.

Ce n'est qu'en 1935 qu'est obtenu, à partir du tubocurare, la "Tubocurarine", par Harold KING.

En 1938, Mac INTYRE, DUTCHER et WINTERSTEINER réussirent à isoler du poison des flèches, une substance proche de la Tubocurarine : l'Intocostrine. Celle-ci fut utilisée pour la première fois par BENNET, en 1939, dans le but de prévenir les complications traumatiques observées lors de certaines thérapeutiques psychiâtriques (choc au "Métrazol").

Quelques années plus tard, il fut remarqué que l'emploi de curare lors d'examens gynécologiques chez les femmes psychotiques, permettait une conduite parfaite de ceux-ci, grâce à l'excellente résolution musculaire, qu'il apportait.

Partant de ces faits, WRIGHT en 1941, suggère aux anesthésistes et en particulier à Griffith (Montréal), l'utilisation de ce produit en anesthésie. C'est le 23 janvier 1942 qu'est réalisée la première anesthésie combinée au curare.

Cette technique eut d'emblée le succès qu'elle méritait (rapports de Griffith en juillet 1942, sur 25 cas, de Cullen en janvier 1943, de Knight, Baird, Adams, Grey, Hadon etc, si bien que de gros efforts furent faits pour obtenir des produits plus maniables : la fabrication de d. Tubocurarine à l'état cristallisé marqua ainsi un progrès important, de même que celle des curarisants synthétiques.

C'est ainsi qu'en 1951, Griffith pouvait écrire "L'emploi du curare a révolutionné la pratique de l'anesthésiologie. En 10 ans, il est devenu routinier dans toutes les salles d'opérations du monde entier". L'idéal, dès lors, devenait de découvrir un produit tout à la fois suffisamment puissant et dépourvu le plus possible d'effets secondaires cardio-vasculaires ou autres.

PHYSIOLOGIE DE LA TRANSMISSION NEURO-MUSCULAIRE

I - Jonction neuro-musculaire : aspect anatomique

La jonction neuro-musculaire est une zone anatomique hautement différenciée où le nerf fait synapse avec les éléments musculaires spécialement organisés.

La structure anatomique témoigne de sa grande différenciation fonctionnelle.

1^o) L'apport nerveux est constitué par la terminaison de l'axone du nerf moteur. Cet axone se divise en de multiples branches, non myelinisées, dont l'ensemble est appelé téloglie (ou ramures de Kühne).

La coupe transversale de ces terminaisons montre leur richesse en mitochondries et en vésicules, on peut donc facilement en déduire qu'il s'agit là d'une zone de synthèse biochimique intense, les produits fabriqués grâce aux mitochondries étant stockés dans ces vésicules (appelés "vésicules synaptiques"). La taille de celles-ci est d'environ 300 à 500 Angstroms.

2^o) Ces rameaux nerveux viennent au contact de zones musculaires particulières, les plaques motrices, appelées à recevoir du nerf et à transmettre à la fibre musculaire l'ordre venu du corps neuronal, sous forme d'influx nerveux.

Chaque fibre musculaire possède une plaque motrice (en position centrale,) parfois deux (une à chaque extrémité).

La plaque motrice est une différenciation particulière, localisée du sarcoplasme qui se creuse à ce niveau, de multiples replis, afin sans doute d'augmenter la surface de contact entre la téloglie et lui-même. Ces replis sont appelés "Plis jonctionnels", ils sont perpendiculaires au trajet de la terminaison axonale et sont responsables de la structure "en palissade" décrite par COUTEAUX ET PALADE, en microscopie optique.

Au total donc, vue en coupe, la jonction neuro-musculaire comporte les éléments suivants :

- la partie nerveuse, avec :

- . l'axoplasme (terminaison de l'axone), contenant les mitochondries et les vésicules synaptiques.

- . le névrilème, ou membrane pré-synaptique.

- l'intervalle synaptique, ou fente synaptique, situé entre les deux parties nerveuses et musculaires, possède une structure qu'il est difficile de préciser, à l'heure actuelle. S'agit-il d'une fine membrane, ou simplement d'un gel perméable aux ions ? (Cheymol). Cet espace serait composé de cinq couches, deux provenant de l'axone, et trois du sarcoplasme, formant la membrane synaptique composée. L'ensemble aurait une épaisseur variant entre 200 et 500 Angströms.

- la zone musculaire, émanation du sarcoplasme, finement plissé (plis jonctionnels), encore appelée membrane post-synaptique, ou membrane de plaque motrice.

II - Jonction neuro-musculaire : aspect biophysique

a) A l'état de repos, toute membrane cellulaire (y compris les membranes pré et post synaptiques) est polarisée, c'est-à-dire que ses deux faces (intracellulaire et extracellulaire) sont chargées différemment et de manière opposée : l'intérieur de la cellule se trouve être négatif, l'extérieur positif.

Il est donc dès lors possible de mesurer entre celles-ci une différence de potentiel, appelée "potentiel de repos", dont la valeur normale est comprise entre -70 et -90 mV.

Ce potentiel de repos est entretenu en permanence grâce à deux facteurs :

- la différence de concentrations ioniques entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire.

- la faculté de la membrane cellulaire de n'être perméable qu'à certains ions, à l'état normal.

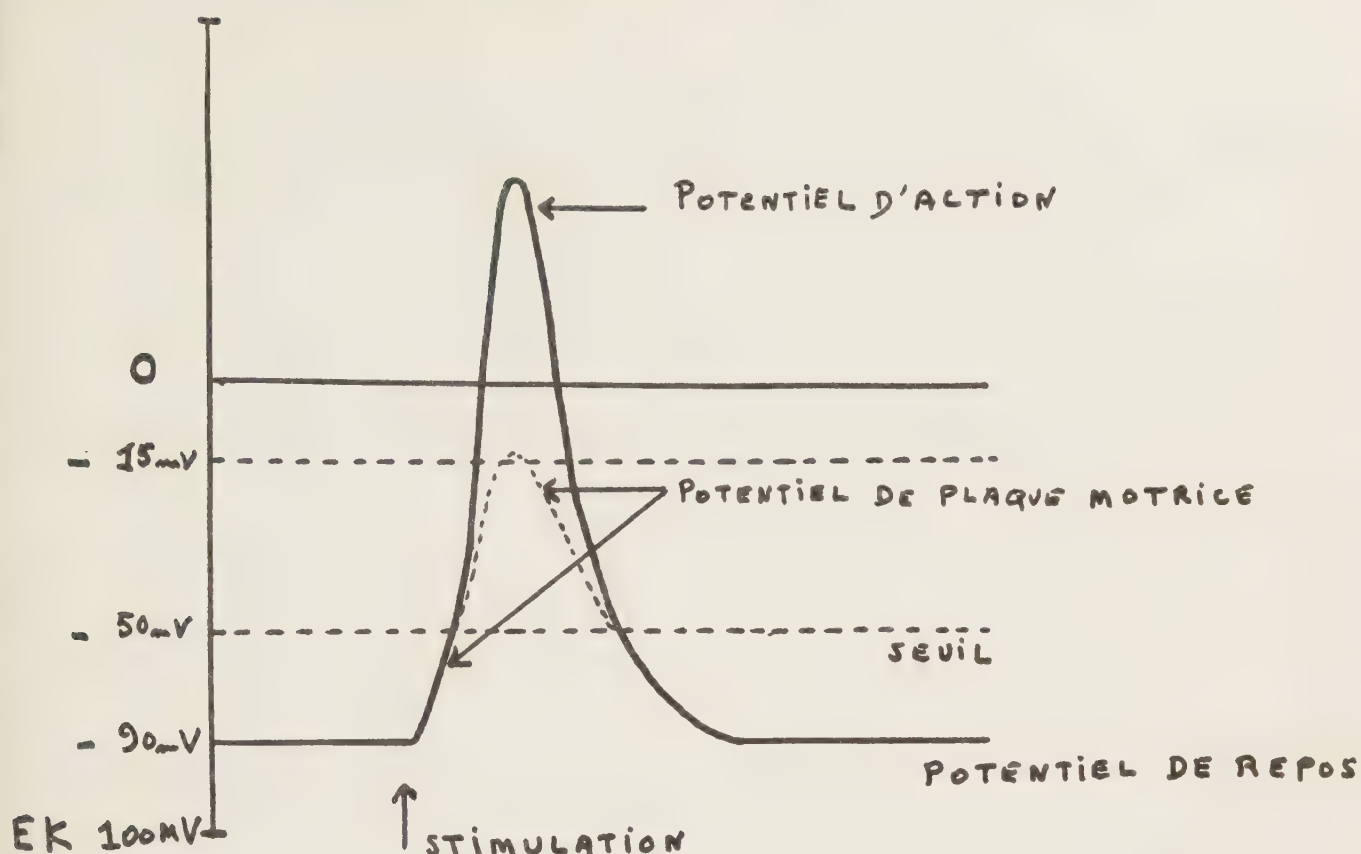
Le 1er facteur : tient à ce que l'ion sodium Na^+ est beaucoup plus répandu dans le milieu extracellulaire que dans l'intracellulaire. Inversement, le potassium K^+ est quantitativement plus important dans la cellule qu'en dehors.

Selon la formule de NERST, le gradient ionique du sodium se trouve de ce fait responsable d'une différence de potentiel, que l'on nomme E_{Na} , et qui se trouve être positive (+75 mV). Par contre, le gradient ionique du potassium entraîne, lui, une différence de potentiel E_K dans le sens négatif (-100 mV), de valeur absolue plus forte que E_{Na} . Au total, la membrane cellulaire se trouve polarisée négativement, mais la valeur du potentiel de repos (-90 mV) ne peut s'expliquer que par l'intermédiaire du second facteur : la sélectivité de la membrane, aux transferts ioniques.

Au repos, en effet, la membrane est légèrement perméable aux ions K^+ et imperméable aux ions Na^+ . En dépit du gradient de concentration qui leur est favorable, les ions Na^+ ne peuvent entrer dans la cellule, et sont continuellement refoulés par un mécanisme actif membranaire, connu sous le nom de "pompe à sodium". Il résulte de ceci que, (les ions K^+ pouvant plus facilement quitter la cellule), les charges positives qu'ils portent accentuent encore la positivité extérieure, donc la négativité du potentiel de repos qui atteint alors la valeur précitée de -70 à -90 mV.

b) Sous l'influence d'une excitation (influx nerveux par exemple) il apparaît une décharge d'acétylcholine et les propriétés membranaires changent, en ce sens que la sélectivité disparaît : il y a libre passage des ions à travers la membrane, et l'équilibre ionique s'établit alors à une autre valeur. Au niveau de la plaque motrice, cette valeur porte le nom de "potentiel de plaque motrice". Celui-ci à une valeur située entre -10 et -20 mV, et son rôle est de provoquer l'apparition, sur la membrane adjacente, d'un potentiel d'action caractérisé par une entrée en masse des ions sodium dans la cellule, suivie juste après d'une fuite extracellulaire du potassium.

L'apparition du potentiel d'action obéit à la loi du tout ou rien, c'est-à-dire que son apparition fait immédiatement suite au franchissement, d'un "seuil de dépolarisation" par le potentiel de plaque motrice. Ce seuil se situe aux alentours de -50 mV. L'enregistrement graphique de ces phénomènes permet de visualiser ce potentiel d'action sous la forme d'un "Spike", masquant complètement le potentiel de plaque motrice lui ayant donné naissance. Au sommet du Spike, la membrane se trouve positivement polarisée "entrée en masse du sodium



cette courte phase d'électropositivité interne est suivie d'une sortie secondaire du potassium (partie descendante du Spike)".

La récupération intégrale du potentiel de repos nécessite l'évacuation à contre gradient des ions Na^+ . Il s'agit là d'un phénomène actif consommant de l'énergie, mais en tout cas très efficace, puisqu'il est parfois donné d'observer une hyperpolarisation secondaire au potentiel d'action.

c) Une fois induit en un point de la membrane, le potentiel d'action se propage à l'ensemble de celle-ci de proche en proche, grâce à l'établissement de courants locaux dûs aux déplacements des charges électriques de part et d'autre de la membrane, créant un véritable trou électrique .

Cette propagation du potentiel d'action se fait donc à la façon d'une "onde de dépolarisation" parcourant la surface cellulaire et déclenchant la contraction de la fibre dans son ensemble.

III - Jonction neuro-musculaire : physiologie et pharmacologie

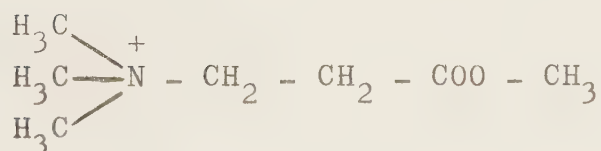
Depuis les travaux de DALE, BROWN et FELDBERG en 1936, nous savons que la transmission neuro-musculaire s'effectue à l'aide d'un intermédiaire chimique libéré in situ.

Ce transmetteur de l'influx nerveux entre nerf et fibre musculaire est l'acétylcholine, dont les auteurs ci-dessus ont relevé la présence dans le sang veineux de muscles éserinés, dont le nerf moteur est soumis à des stimulations électriques.

L'acétylcholine est synthétisée in situ, au niveau des terminaisons nerveuses pré-synaptiques (axoplasme). Cette synthèse s'effectue en deux étapes :

- formation d'acétyl-coenzyme A (sous l'action de l'acétyl-kinase)
- transfert de l'acétyl-coenzyme A sur la choline, laquelle est prélevée dans le milieu extérieur. Cette réaction s'effectue grâce à l'action de la choline-acétylase.

La formule de l'acétyl-choline se représente donc comme suit:



Cette synthèse est poursuivie de manière permanente au niveau des fibres nerveuses terminales, il y a donc nécessité de stockage, puisque la libération du médiateur est séquentielle, en rapport avec l'arrivée de l'influx nerveux. Ce sont les vésicules synaptiques, précédemment décrites qui sont chargées de cette fonction, leur membrane vésiculaire mettant à l'abri les stocks d'acétylcholine, de l'attaque par les cholinéstrases, enzymes chargés de la destruction ultérieure du médiateur.

Ce stock d'acétylcholine n'est pas immédiatement globalement disponible ; en effet, il semble bien qu'une partie de la quantité totale de médiateur contenue dans les vésicules proches de la membrane pré-synaptique soit déversée continuellement dans la fente synaptique par rupture des vésicules. La quantité de produit libérée est cependant dans un tel cas insuffisante pour enclencher le mécanisme de la contraction musculaire.



Une autre partie du stock, plus profondément située, serait gardée en réserve, mais serait mobilisable, tandis qu'une troisième part du stock ne serait pas libérable, mais servirait de matériel de réapprovisionnement des vésicules (THESLEFF).

a) la libération de l'acétylcholine

L'arrivée de l'influx nerveux au niveau des terminaisons synaptiques provoque tout d'abord la dépolarisation de celles-ci, déterminant l'apparition d'un potentiel d'action pré-synaptique. La dépolarisation a elle même pour effet de provoquer la libération de l'acétylcholine, en modifiant les conditions de perméabilité des membranes cellulaires vis à vis d'elle.

Il semble que cette dépolarisation des terminaisons nerveuses soit en mesure de mobiliser l'acétylcholine jusqu'alors incluse dans les vésicules de réserve. Il se produit alors une libération brusque et quantitativement importante du médiateur, capable de déclencher les faits voulus.

b) action de l'acétylcholine

Dans le cadre de la transmission neuro-musculaire, elle s'exerce sur la plaque motrice, et sur elle seule : l'acétylcholine déposée sur la membrane d'une fibre musculaire ne déclenche aucune contraction de celle-ci, si la zone de la plaque motrice n'est pas directement concernée.

Par contre, le dépôt d'une microgoutte du médiateur sur la région précise de cette formation permet d'enregistrer différents phénomènes électriques, aboutissant à la contraction de la fibre concernée.

La libération hors de l'axoplasme du transmetteur provoque donc une excitation de la plaque motrice, sous la forme d'une dépolarisation localisée à celle-ci, et sa traduction électrique n'est autre que le potentiel de plaque motrice, dont nous avons vu le rôle inducteur, du potentiel d'action musculaire.

L'acétylcholine libérée grâce à une dépolarisation (potentiel d'action pré-synaptique), induit à son tour aux structures post-synaptiques une dépolarisation et un potentiel de plaque motrice. Son rôle de transmetteur de l'influx nerveux se trouve donc ainsi clairement établi.

C'est en fait l'étude des potentiels des plaques motrices qui a permis de préciser les modalités de libération du médiateur :

L'enregistrement très fin du potentiel de repos d'une plaque motrice permet de constater que celui-ci ne conserve pas une valeur absolument constante, mais subit, en dehors de toute excitation nerveuse, des variations multiples dans le sens d'une dépolarisation ; ces variations ont toutes sensiblement le même aspect : morphologie générale de la courbe rappelant celle du potentiel de plaque motrice, amplitude et durée similaires entre elles, elles sont par ailleurs assez régulièrement espacées.

Leur amplitude est cependant toujours très faible (0,5 à 1 mV) et ne parvient jamais à atteindre le seuil critique de dépolarisation. Ces variations sont appelées "potentiels miniatures", et leur ressemblance avec le potentiel de plaque motrice a conduit à penser qu'elles étaient produites par une quantité constante infraliminale, du médiateur, libérée dans la fente synaptique à intervalles assez réguliers. Chaque potentiel miniature pourrait correspondre à l'éclosion d'une vésicule synaptique. La fréquence de ces potentiels miniatures peut d'ailleurs être expérimentalement accélérée en dépolarisant la membrane pré-synaptique. Plus cette dépolarisation s'accroît, plus leur fréquence croît jusqu'à un seuil limite où, la quantité du médiateur libéré à la fois étant suffisante, il apparaît un potentiel de plaque motrice (somme des potentiels miniatures) assez ample pour déclencher à son tour le potentiel d'action musculaire.

La dépolarisation pré-synaptique due à l'influx nerveux a donc essentiellement pour effet de coordonner la libération de ces "quanta" d'acétylcholine, afin que leur somme soit suffisante pour impressionner la plaque motrice. Le nombre de vésicules synaptiques mises à contribution se situe alors entre 100 et 1000 (participation des réserves utilisables), et le médiateur induit un potentiel de plaque motrice d'environ 100 mV durant une milliseconde.

c) mécanisme d'action de l'acétylcholine sur la plaque motrice

Il s'agit d'un contact direct entre la molécule d'acétylcholine et une substance protéinique appelée récepteur, possédant certaines caractéristiques physico-chimiques lui conférant son affinité particulière pour le médiateur.

La jonction entre ce médiateur et le récepteur déclenche une série de phénomènes biochimiques aboutissant à des modifications du comportement ionique de la plaque motrice.

A l'heure actuelle, nous ne connaissons que peu de choses sur la jonction acétylcholine récepteur dans son aspect moléculaire.

La substance réceptrice n'existe pratiquement que sur la plaque motrice (soit une surface de 20 à 30 microns de diamètre) car le dépôt d'acétylcholine sur la fibre elle même n'entraîne pas de contraction musculaire. Nous savons également que le récepteur est situé sur la face extracellulaire de la membrane post-synaptique vraisemblablement dans les plis jonctionnels : en effet, l'injection intracellulaire d'acétylcholine est sans action.

Il semble bien que ce soit la présence même des fibres nerveuses terminales au contact de la membrane musculaire qui induise l'apparition et maintienne la concentration des récepteurs à leur niveau. En effet, sur le muscle embryonnaire, non encore innervé, il y a dissémination des récepteurs sur toute la surface de la fibre ; dès qu'apparaissent des signes de fonctionnement de ces fibres, on constate un regroupement de ces récepteurs dans la surface de la plaque motrice. Inversement, sur une fibre musculaire éternée, on constate une dissémination des récepteurs secondaire à cette éternation.

Cette propriété des terminaisons nerveuses motrices reste encore d'origine mystérieuse. Il serait tentant d'accorder ce rôle inducteur de l'apparition des récepteurs à l'acétylcholine elle même, mais le médiateur se révèle incapable de maintenir seul l'aggrégation de ces récepteurs sur une plaque motrice éternée.

La présence d'acétylcholinestérase sur la plaque motrice semble bien, elle aussi, avoir comme origine, la présence antérieure de fibres nerveuses motrices. En effet, les rares structures réceptrices situées en dehors de la plaque motrice (extra junctional réceptors) se révèlent toujours dépourvues d'activité cholinestérasique.

La formation du complexe chimique acétylcholine récepteur a pour effet de transformer la perméabilité membranaire dont la sélectivité ionique disparaît. Cette élévation de la perméabilité est sans doute en rapport avec une augmentation du diamètre des pores membranaires maintenus presque complètement fermés à l'état de repos. Par ces

pores peuvent alors entrer dans la cellule les ions sodium tandis que les ions potassium peuvent s'en échapper. Il s'en suit l'établissement d'un nouveau gradient ionique, responsable de l'apparition du potentiel de plaque motrice, dans la valeur atteint -10 à -20 mV.

Le mécanisme intime de l'action de l'acétylcholine sur ces récepteurs reste, nous l'avons dit, actuellement encore assez obscur, bien que l'étude des substances stimulantes ou bloquantes de la plaque motrice ait donné lieu à quelques hypothèses de travail dont celle élaborée par PATON en 1961 : la dépolarisation de la plaque motrice ne serait pas due au complexe acétylcholine récepteur formé, mais à sa formation ; c'est-à-dire que les modifications biochimiques et ioniques locales, apparaissant pendant la réaction, sont susceptibles de faire varier la perméabilité membranaire.

En conséquence, selon PATON, c'est l'établissement de la liaison entre le médiateur et le récepteur qui détermine la dépolarisation, donc : plus la vitesse de fixation d'une substance sur le récepteur est grande, moins est important le phénomène de dépolarisation initiale et inversement, si cette fixation est assez lente, l'effet dépolarisant s'en trouve amplifié, la grandeur de la dépolarisation dépend, par ailleurs, du nombre de récepteurs concernés.

La persistance de cette dépolarisation dépend pour sa part de la vitesse de dissociation de la liaison drogue récepteur. Plus cette vitesse est grande, plus vite se trouve libéré le récepteur ; il se trouve donc plus rapidement disponible pour accueillir une autre molécule, une nouvelle fixation se produit, donc un nouvel effet dépolarisant. Comparativement au nombre de récepteurs, la dépolarisation de la plaque motrice est alors prolongée.

Plus la vitesse de dissociation est faible, plus nombreux s'en trouvent les récepteurs bloqués, il se produit donc de moins en moins de liaison, et l'effet dépolarisant tend à disparaître. PATON expliquait ainsi l'action des bloqueurs de la plaque motrice dite "mixte", ayant d'abord une action dépolarisante, puis, secondairement, anti-dépolarisante.

D'autres hypothèses sont avancées pour tenter d'expliquer cette étape de la transmission neuro-musculaire. Selon DEL CASTILLO et KATZ le complexe acétylcholine récepteur se présenterait sous deux formes successives : la première, inactive ne peut engendrer de dépolarisation, tandis que la seconde, active, serait capable d'exciter la plaque motrice.

En conséquence, l'effet dépolarisant dépendrait d'une part de la vitesse à laquelle la forme inactive se transforme en forme active, et d'autre part de la vitesse de dissociation de cette seconde forme par les cholinestérases. Au total, du rapport entre ces deux états du complexe drogue récepteur dépend l'activité de l'agent de blocage.

Toutes ces données ne constituent cependant que des hypothèses de travail, et en réalité, il reste encore bien des points obscurs quant au mécanisme intime de l'action de l'acétylcholine sur ces récepteurs.

d) conséquences de l'action de l'acétylcholine

L'enregistrement électrique des phénomènes présidant à la contraction musculaire ne permet jamais, à l'état normal, d'individualiser le potentiel de plaque motrice. Celui-ci en effet toujours masqué par une autre courbe, plus ample, représentant le potentiel d'action musculaire.

Ce phénomène électrique est né de la brusque dépolarisation localisée de la plaque motrice, qui a pour conséquence de faire apparaître en un point de la membrane musculaire adjacente un "trou électrique".

A cet endroit, et à l'instant précis de l'apparition du P.P.M. la zone intracellulaire se trouve chargée positivement, l'extérieur se retrouvant de charge négative.

Cet îlot de charges positives provoque l'arrivée, des zones avoisinantes, d'ions chargés négativement, tandis que l'inverse se produit à la surface cellulaire. La conséquence de l'apparition de ce trou électrique est donc la création de "courants locaux" qui sont responsables de la propagation de proche en proche du potentiel d'action musculaire.

L'apparition de celui-ci obéit à la loi du tout ou rien, c'est-à-dire qu'il faut que le P.P.M., élément déclenchant, atteigne une certaine valeur, appelée seuil, se situant entre -50 et -70 mV.

Le P.P.M. atteignant couramment les valeurs de -10 à -20 mV, on voit qu'il existe une sérieuse marge de sécurité quant au déclenchement de la contraction musculaire par la plaque motrice.

La conséquence de l'apparition du potentiel d'action musculaire va être l'excitation des structures cellulaires sousjacentes avec pour conclusion, la contraction de la fibre musculaire concernée.

e) la destruction de l'acétylcholine

Elle se produit grâce à l'action d'une enzyme, l'acétylcholinestérase, remarquablement puissante, retrouvée au niveau de la plaque motrice, et seulement à son niveau (dans le cadre de la synapse neuromusculaire). Son lieu de synthèse est hépatique.

On distingue dans l'organisme :

- les cholinestérases vraies, retrouvées au niveau de la plaque motrice, et de toutes les synapses cholinergiques, ont la particularité d'hydrolyser à une très grande vitesse (quelques dizaines de microsecondes) l'acétylcholine et certains esters de la choline de structure très proche :

Acétylcholine $\longrightarrow$ choline + acide acétique.

- les pseudocholinestérases agissent sur un plus grand nombre d'esters de la choline, dont la formule peut être assez éloignée de celle de l'acétylcholine. Elles sont ubiquitaires et responsables de la destruction dans l'organisme des drogues dites dépolarisantes.

Les cholinestérases vraies ont pu, grâce à l'emploi de techniques histochimiques poussées, être localisées en particulier à la plaque motrice, sur la paroi extracellulaire de la membrane, c'est-à-dire dans les mêmes conditions que les récepteurs de l'acétylcholine.

Cette localisation semblable de ces deux groupes de protéine est nous l'avons vu, le résultat d'une propriété particulière aux terminaisons nerveuses motrices. Elle permet une hydrolyse quasi immédiate de l'acétylcholine, dont l'action se trouve être extrêmement fugace (ce que montre la faible durée du potentiel de plaque motrice).

La synapse est donc presque immédiatement disponible pour une nouvelle transmission.

Au total, la période d'inexcitabilité physiologique de la plaque motrice ne dépasse pas 2/10^e de milliseconde, temps nécessaire à la destruction de l'acétylcholine et à la repolarisation qui lui fait suite.

Ce mécanisme de fonctionnement "coup par coup" de la synapse neuro-musculaire (donc de la contraction de la fibre musculaire) n'est évidemment pas perceptible dans la vie courante où la contraction nous apparaît comme soutenue, car sa durée est beaucoup trop faible, et car il se répartit sur des millions de fibres.

f) facteurs influençant la transmission neuro-musculaire
- facteurs thermiques

L'hypothermie a pour effet de renforcer l'action de l'acétylcholine sur la membrane post-synaptique, l'élévation thermique produit l'effet inverse.

Pour expliquer ces phénomènes, plusieurs hypothèses sont avancées, aucune explication formelle ne peut encore être donnée. Il peut s'agir d'une variation de la conductance membranaire, dont la valeur se modifie en fonction de la température qui est imposée à la plaque motrice, ou encore d'une réaction chimique provoquée par la chaleur, détériorant la liaison entre le récepteur et le médiateur, peut être enfin, ce phénomène est il dû à une modification de l'activité enzymatique de la cholinestérase, sous l'effet d'une modification thermique.

- Rôle des catécholamines

Elles ont un rôle facilitateur de la contraction musculaire, et leur lieu d'action dans la filière neuro-musculaire semble bien siéger au niveau des terminaisons nerveuses.

L'excitation d'un nerf libère en effet une plus grande quantité d'acétylcholine lorsqu'il est soumis à l'action de l'adrénaline. Celle-ci, pour exercer son action, posséderait, au niveau des ramures de Kühne, un certain nombre de sites récepteurs, dont l'excitation sélective provoque la libération accrue de médiateur à chaque stimulation.

- Facteurs ioniques

. les ions calcium et magnésium :

agissent sur la libération de l'acétylcholine (étape pré-synaptique).

Toute diminution de la concentration du milieu en ions calcium (ou toute augmentation de celle-ci en ions magnésium) a pour conséquence une diminution de la libération du médiateur, et inversement.

. l'ion potassium :

n'intervient pas dans la libération de l'acétylcholine, mais au niveau de son action sur la membrane post-synaptique.

Nous avons vu qu'à l'état de repos, les ions K^+ possédaient la possibilité de traverser la membrane, dans une certaine mesure, tandis que les ions Na^+ ne peuvent en aucun cas pénétrer dans la cellule (dans les conditions de repos).

L'ion K^+ se trouve donc responsable d'un certain potentiel de membrane, participant au potentiel de repos de celle-ci (-90 mV). Ce potentiel, appelé EK peut être calculé grâce à la formule de NERNST on obtient : $EK = 58,5 \log \frac{KI}{KE}$, KI étant la concentration du potassium intracellulaire, KE étant celle de l'extracellulaire. D'après cette formule, il est clair que toute augmentation du potassium extérieur (hyperkaliémie) provoque une diminution de la valeur absolue du potentiel EK, donc une élimination de l'état de polarisation de la plaque motrice, l'acétylcholine voit donc, dans tous ces cas, son action facilitée.

Le phénomène inverse se produit lors de l'apparition d'une hypokaliémie.

En règle générale donc, toute augmentation du rapport $\frac{KI}{KE}$ est antagoniste de l'acétylcholine, et inversement.

g) en conclusion

Il ressort de cette étude, le rôle capital joué par l'acétylcholine, médiateur naturel, dans la transmission neuro-musculaire.

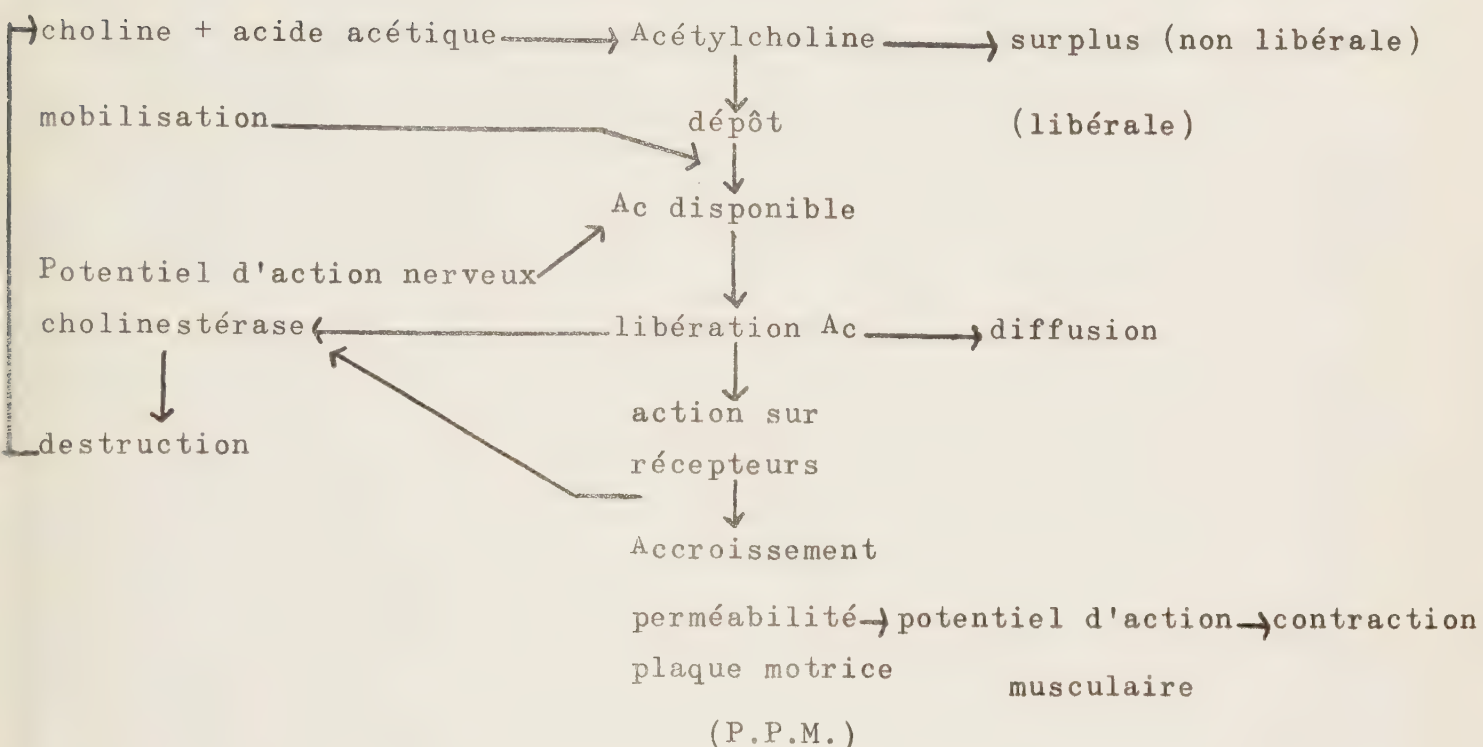
Sa libération, grâce à l'influx nerveux lui permet d'exercer une action précise sur des récepteurs qui lui sont selon toute vraisemblance par avance dévolus.

Cette action est extrêmement rapide, mais tout aussi fugace, et ceci grâce à la cholinestérase, dont la présence, aux côtés du médiateur, sur la plaque motrice, est elle aussi précommandée. Cette fugacité perd le fonctionnement coup par coup de la synapse neuro-musculaire.

.../

Rôle de l'acétylcholine dans la transmission neuro-musculaire

TABLEAU RECAPITULATIF
(d'après THESLEFF et QUASTEL)



Cette succession rapide de phénomènes présidant à la contraction musculaire s'effectue, et doit s'effectuer avec un synchronisme parfait, dans son intégralité. Toute interruption de cette chaîne, à quelque niveau que ce soit, a d'emblée des conséquences maxima, c'est-à-dire une absence de contraction musculaire. C'est ainsi, en autres exemples, que

- la toxine botulique agit sur les terminaisons nerveuses motrices, et diminue considérablement la quantité d'acétylcholine synthétisée à leur niveau. Nous sommes alors en présence d'un blocage pré-synaptique.

- paradoxalement, un autre type de blocage est réalisé par l'accumulation d'acétylcholine dans l'espace intersynaptique. Cette surcharge est réalisée quand le médiateur ne peut être immédiatement détruit.

Un tel type de bloc ("post-synaptique") se rencontre lorsque certaines substances, les anticholinestérases, sont administrées à l'organisme.

Ces substances peuvent être d'effet réversible (ésérine, édrophonium) ou irréversible comme c'est le cas pour le Tabun (employé comme gaz de guerre). Les inhibiteurs irréversibles (organophosphorés)

sont donc hautement toxiques, créant une paralysie flasque généralisée par interruption de la transmission neuro-musculaire.

Cette interruption s'explique par le fait que la plaque motrice, maintenue dépolarisée par l'acétylcholine accumulée, est rendue de ce fait inexcitable.

L'interruption de la transmission neuro-musculaire peut donc, nous l'avons vu, être réalisée à l'étage pré-synaptique et à l'étage post-synaptique (libération et destruction du médiateur). Un troisième grand type de blocage pharmacologique peut être réalisé grâce à l'action des substances curarisantes, et son étude fera l'objet du chapitre suivant.

.../

MODES D'ACTION DES BLOQUEURS DE LA PLAQUE MOTRICE

Ces substances ont la particularité d'interrompre la transmission neuro-musculaire au niveau de la plaque motrice, et à son niveau seulement.

En aucun cas elles ne peuvent influencer sur la libération ou sur la destruction de l'acétylcholine. Le bloc peut, de ce fait, être qualifié de "synaptique".

Deux grandes espèces de blocage dues à ces substances peuvent être distinguées, chacune correspondant à une attitude différente de la plaque motrice vis-à-vis de chacune d'elles.

- dans la première espèce, cette substance a réussi "à impressionner" la plaque motrice, tout comme peut le réaliser le médiateur naturel. La source du blocage se trouve dans l'impossibilité pour la plaque motrice de se libérer suffisamment rapidement de l'action du bloqueur. Cette indisponibilité entraîne donc la paralysie de la fibre musculaire concernée.

- dans la seconde espèce de blocage, la plaque motrice n'est pas impressionnée par la substance administrée. Bien plus, celle-ci a le pouvoir d'empêcher toute excitation membranaire à son niveau. En conséquence, la contraction musculaire devient impossible.

Il devient donc possible d'individualiser deux grands groupes de bloqueurs de la plaque motrice :

- les substances dites dépolarisantes, capable d'exciter la membrane post-synaptique.

- les substances "antidépolarisantes".

a) les agents dépolarisants (leptocurares de BOVET)

Ce sont des corps chimiques possédant de part leur conformation moléculaire les mêmes actions que l'acétylcholine sur la plaque motrice. En effet, la petite taille et la souplesse de la structure permettent une approche correcte du récepteur par l'ammonium quaternaire, la similitude chimique de leur molécule, très proche de celle de l'acétylcholine, leur permet de se lier avec lui afin de déclencher l'excitation de la plaque motrice. Ils sont pour cette raison, nommés acétylcholinomimétiques. Leur pouvoir bloquant réside

dans le fait qu'ils ne sont détruits que relativement lentement en comparaison de l'acétylcholine, par conséquent, ils maintiennent dépolarisée, donc inexcitable, la plaque motrice pendant toute la période durant laquelle ils occupent le site récepteur.

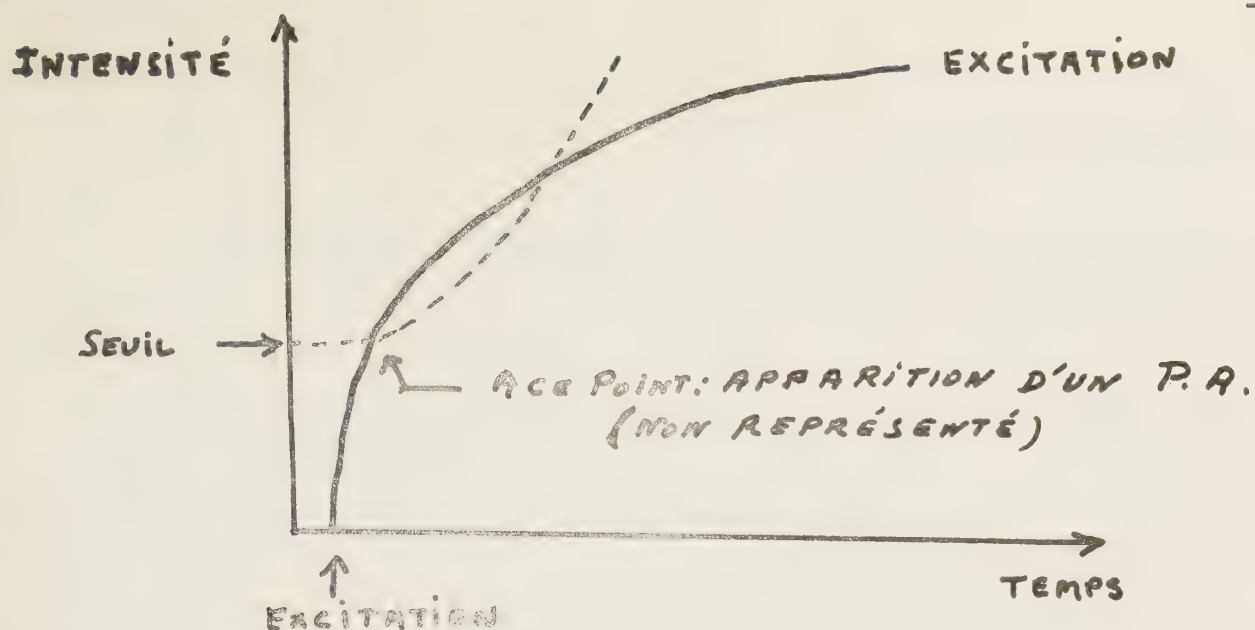
Leur action débute donc, comme nous l'avons décrit plus haut, par une contraction initiale, et se poursuit par une paralysie flasque. En clinique, ce phénomène se traduit par des fasciculations musculaires, observées lors de l'injection intraveineuse d'un de ces produits (succinylcholine, oxydipentonium etc...). On ne connaît pas actuellement de substances utilisables chez l'homme capables de rendre immédiatement réversible un tel bloc neuro-musculaire. Expérimentalement, il a été découvert que certains sels de méthonium (pentaméthonium, hexaméthonium) étaient capables de s'opposer à l'action du décaméthonium, mais leur emploi en clinique est rendu impossible du fait de leur action ganglioplégique marquée. L'emploi d'anticholinestérases (Néostigmine) est formellement contre indiqué puisque leur effet est d'augmenter le taux d'acétylcholine au niveau de la synapse neuro-musculaire, accentuant encore la synergie entre le médiateur naturel et son homologue synthétique.

Il nous semble cependant intéressant, dans cet ouvrage, de préciser quelque peu le mécanisme intime de ce type de blocage. La notion "d'inexcitabilité" de la plaque motrice dépolarisée demande, selon nous, à être quelque peu approfondie.

Quel peut être, en réalité, le facteur de maintien du bloc par dépolarisation ?

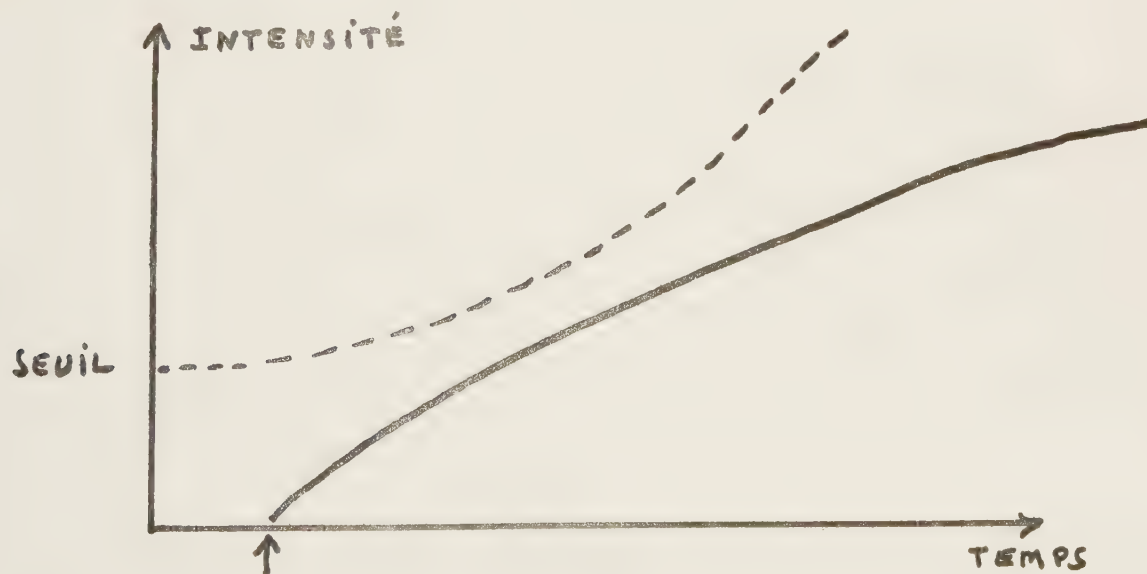
Selon WAND, le blocage ne se produirait pas au niveau même de la plaque motrice, mais bien à celui de la membrane musculaire adjacente, qui serait alors en état "d'accomodation".

Cet état est celui d'une membrane électriquement excitable, soumise à un courant d'intensité progressivement croissante, ou continue. Dans un tel cas il se produit, certes, une dépolarisation membranaire entraînant, une fois leur seuil atteint, un potentiel d'action, mais en même temps une élévation de ce même seuil.



Ainsi, si l'intensité du courant excitatoire varie très vite, comme dans le cas représenté ci-dessus, le seuil se trouve aussitôt atteint, avant d'avoir pu s'élever.

Par contre, si on soumet la membrane à un courant excitatoire d'intensité progressivement croissante (ou constante), on atteint vite un stade où le seuil s'est élevé hors d'atteinte du processus excitatoire. On dit alors que la membrane s'est accommodée, il n'y a pas apparition d'un potentiel d'action.



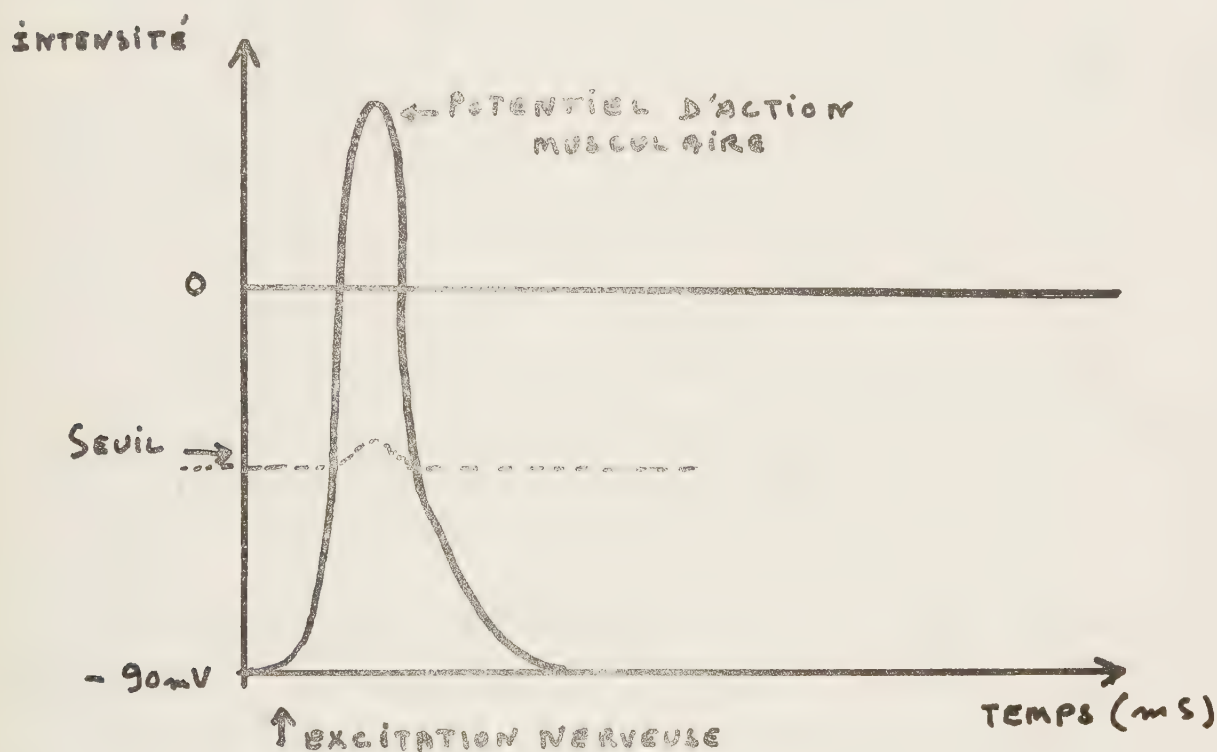
Au niveau de la plaque motrice, le courant excitatoire est représenté par la dépolarisation de la membrane post-jonctionnelle, et la membrane soumise à celle-ci est le sarcoplasme adjacent.

L'action d'un leptocurare, ou de l'acétylcholine est brutale, c'est-à-dire que nous nous trouvons dans le premier cas décrit ci-

dessus : courant d'intensité rapidement croissante. Le seuil est donc atteint facilement, et il apparaît un potentiel d'action musculaire.

A partir de ce moment, les actions des deux substances divergent :

* l'acétylcholine est très vite détruite, elle ne maintient pas la dépolarisation, l'excitation cesse donc, et la membrane se retrouve aussitôt dans les conditions antérieures à la décharge du médiateur : l'action peut se reproduire dans les mêmes conditions.

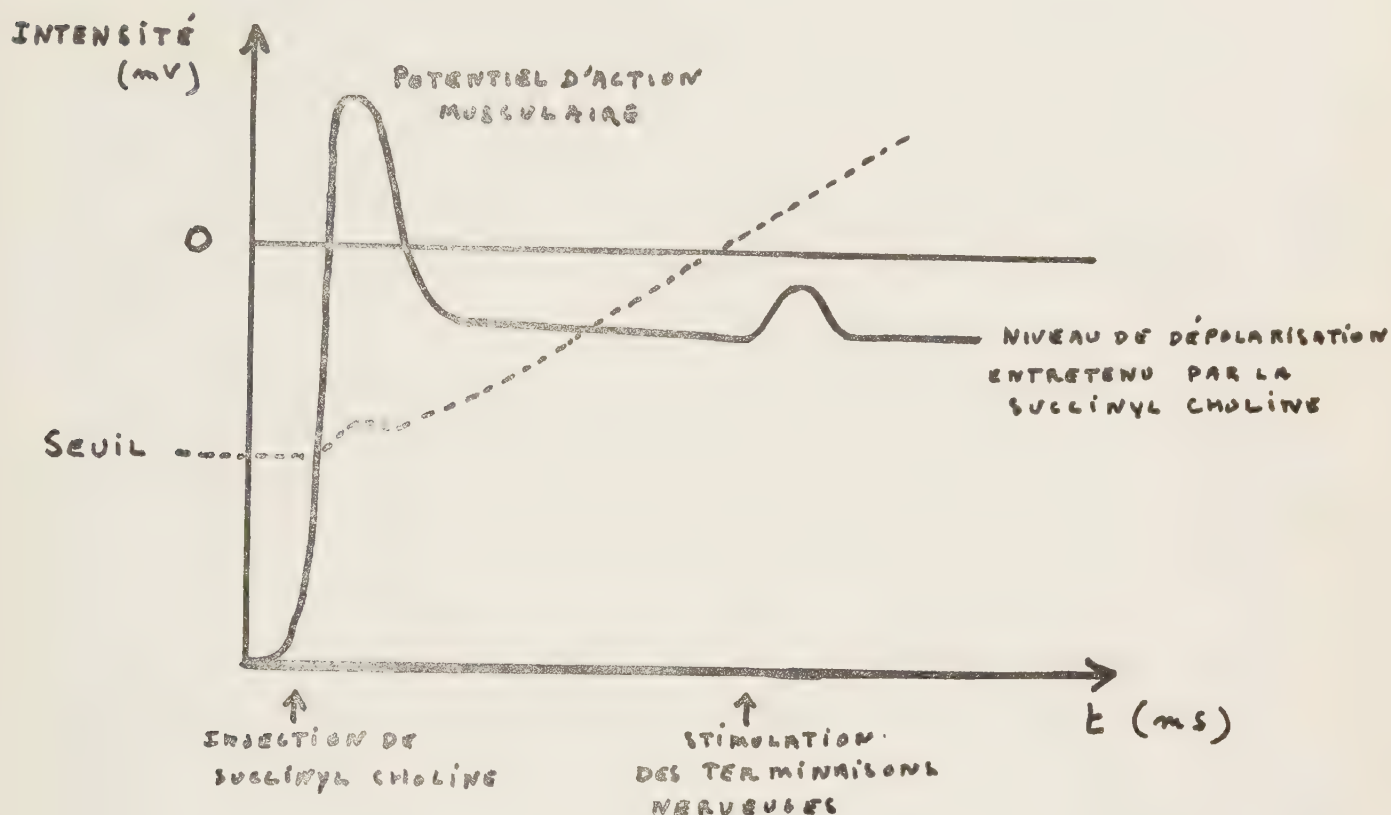


* le leptocurare, lui, n'est pas immédiatement détruit, et son action persiste, c'est-à-dire qu'il maintient un certain degré de dépolarisation de la plaque motrice. Nous nous retrouvons donc dans le second cas, ce degré de dépolarisation persistante jouant le rôle, pour la membrane musculaire, d'un courant excitatoire d'intensité constante.

Pour cette raison, du fait de l'accomodation, cette membrane élève son seuil d'excitabilité, il lui devient dès lors impossible de créer un potentiel d'action.

Le bloc dû au leptocurare ne procède donc pas, selon cette théorie, d'une inexcitabilité de la plaque motrice due à sa dépolarisation persistante (puisque la stimulation des terminaisons nerveuses est dans ce cas, encore capable d'accentuer sa dépolarisation,

donc de faire apparaître un certain potentiel de plaque motrice), mais bien d'une accommodation de la membrane musculaire adjacente, qui, elle, est réellement devenue inexcitable.



Les bloqueurs acétylcholinomimétiques agissent donc au niveau II du schéma ci-après :

- I : Drogue + Récepteur $\rightarrow$ Complexe Drogue-Récepteur $\rightarrow$ Réponse I (P.P.M.)
 II : Réponse I $\rightarrow$ Réponse II (potentiel d'action)
 $\uparrow$
 Leptocurare
 III : Réponse II $\rightarrow$ Réponse III (couplage, excitation-contraction)

Une autre propriété des agents dépolarisants, lorsque leur action se trouve être prolongée, est de provoquer l'apparition d'un bloc neuro-musculaire d'un type particulier qui ne correspond plus au classique "bloc par dépolarisation" mais de rapprocherait plutôt par certains aspects, du bloc par compétition dont il sera question plus loin.

En effet, lorsqu'il est donné au décaméthonium, par exemple, d'agir pendant un certain temps, suffisamment long, on constate que la dépolarisation qu'il provoque sur la plaque motrice décroît. On constate parallèlement que la contraction musculaire demeure malgré tout impossible.

Il ne s'agit plus, dans ce cas, d'un phénomène d'accomodation de la membrane musculaire juxta-jonctionnelle, puisqu'il n'existe plus de dépolarisation pour l'entretenir.

Actuellement, le mécanisme de ce blocage neuro-musculaire demeure assez mystérieux, et aucune explication ne peut en être retenue avec certitude. Quelques hypothèses ont cependant été avancées, dont celle de WAUD, qui suggère que l'action prolongée d'un dépolarisant aurait pour effet d'épuiser la "pile cellulaire", si bien que l'acétylcholine ne serait plus capable d'obtenir une dépolarisation de la plaque motrice.

Les récepteurs de celle-ci se comporteraient en quelque sorte comme si ils étaient désensibilisés vis-à-vis de son action. Ce bloc par "désensibilisation" est appelé par WAUD "bloc phase II", "le bloc phase I" étant celui réalisé par la simple dépolarisation persistante de la plaque motrice.

Ce phénomène de désensibilisation pourrait aussi expliquer la forme que prennent les potentiels de plaque motrice lors des stimulations itératives à haute fréquence du nerf moteur. Dans ce cas, on constate en effet que ceux-ci ont une amplitude progressivement décroissante dans le temps. L'excès d'acétylcholine ainsi réalisé (sa destruction n'étant plus suffisante) peut alors être suspecté de provoquer une désensibilisation des récepteurs vis-à-vis d'elle même. A l'arrêt des stimulations, cet effet disparaît en quelques secondes et s'inverse, il existe une période de facilitation, appelée "facilitation post-tétanique", où les récepteurs sembleraient au contraire redoubler d'affinité pour le médiateur.

WASER, lui propose une autre explication de ce bloc neuro-musculaire d'un genre particulier. Ses travaux autoradiographiques concernant la plaque motrice lui ont suggéré que celle-ci, disposait sur sa surface, de trois types de récepteurs différents.

Les uns seraient spécifiques des leptocurares, ils seraient au nombre de cinquante millions environ.

D'autres seraient minoritaires (cinq millions) et seraient situés près des pores membranaires, à travers lesquels s'effectueraient les échanges ioniques à la base du phénomène dépolarisation-repolarisation. Ce deuxième type de récepteurs se caractérise par une affinité parti-

culière pour les pachycurares.

Le troisième groupe est représenté par les molécules d'acétylcholinestérase. Il compte environ dix millions de récepteurs, chacun possédant deux sites actifs, un site anionique et un site entérasique. La liaison avec le médiateur est donc d'installation très rapide, en raison de la grande affinité moléculaire entre le récepteur et l'acétylcholine. Le site anionique chargé négativement, se lie avec l'ammonium quaternaire du médiateur, par attraction électro-statique tandis que le site entérasique contracte une liaison hydrogène avec l'extrémité de la chaîne hydrocarbonée de celui-ci. La distance entre les deux sites actifs permet en outre, une parfaite application de la molécule d'acétylcholine sur celle du récepteur, d'où la très grande rapidité d'action de l'acétylcholinestérase.

Selon la théorie de WASER, appuyée par ses études autoradiographiques approfondies à l'aide de curares marqués, le bloc phase II serait en liaison avec un déplacement de molécules de leptocurare des sites récepteurs auxquels elles sont primitivement liées, vers les sites récepteurs des pachycurares, c'est-à-dire près des pores.

A ce niveau, ces molécules légères et élancées seraient capables de s'infiltrer dans ces orifices, empêchant donc de ce fait toute dépolarisation. Cette hypothèse reste donc bien en accord avec les constatations cliniques et physico-chimiques déjà connues : le bloc phase II est celui d'une plaque motrice non dépolarisée semblant dans l'impossibilité de créer un potentiel de plaque motrice, d'où sa similitude avec le bloc créé par les pachycurares. Nous verrons plus loin que cette similitude est loin d'être parfaite, lorsque nous étudierons ce deuxième type de bloc.

A l'appui de cette théorie, certains travaux (TAYLOR et Coll.) ont montré que le décaméthonium, lorsque son action est prolongée (concentration du produit maintenue constante) pénètre dans la cellule musculaire. Il est fort probable que ce passage s'opère à travers les pores membranaires.

b) les bloqueurs antidépolarisants, dit "acétylcholinocompétiteurs"

Il reste actuellement bien difficile d'affirmer avec certitude leur mode de fonctionnement exact, attendu que la structure chimique intime des récepteurs de l'acétylcholine demeure assez imprécise (bien que certaines recherches à l'aide de curares marqués aient

permis d'isoler dans celle-ci plusieurs composés protéïniques peu spécifiques, dont un de la classe des mucopolisaccharides acides (CHAGAS)).

Ces agents antidépolarisants agissent-ils par interférences avec la liaison acétylcholine-récepteur, ou bien en changeant la propriété des récepteurs, ou encore en agissant sur la perméabilité ionique de la membrane ?

A peu d'exceptions près, ces substances sont des sels d'ammonium tertiaire ou quaternaire, les sels biquaternaires (deux ammonium quaternaires) sont toujours plus actifs que les monoquaternaires.

Leur structure chimique est compacte, solide, ce sont en général de grosses molécules. La nature de leur liaison avec les récepteurs de l'acétylcholine semble bien être de nature électrostatique, les pôles anioniques des récepteurs étant sans doute chargés d'accueillir les ammonium quaternaires des curares. Or ces derniers sont, dans la molécule, en général liés à des noyaux volumineux ou à des chaînes hydrocarbonées d'une certaine longueur. Il en résulte une force de liaison avec le récepteur d'autant plus faible que la structure intercallée entre les deux sites chargés est plus grande (puisque celle-ci varie avec l'inverse du carré de la distance entre ces deux sites). Ces substances sont donc assez facilement déplacées du site récepteur par des corps chimiques possédant le même azote quaternaire mais une conformation telle que la distance entre le récepteur et celui-ci soit plus faible que celle maintenue par le corps déplacé.

L'exemple le plus connu, car le plus ancien, de bloqueur antidépolarisant reste celui de la D-Tubocurarine. Ce produit n'affecte pas les propriétés électriques de la plaque motrice, et son seul effet apparent semble être de réduire les effets polarisants du médiateur naturel. En effet, l'acétylcholine une fois libérée, ne peut agir que sur les récepteurs qu'elle trouve disponibles sur la plaque motrice. Par conséquent, seule une partie de la quantité d'acétylcholine totale fournie par les terminaisons nerveuses peut agir, le potentiel de plaque motrice voit donc son amplitude décroître, et cela d'autant plus que le nombre de récepteurs bloqués est grand.

$$\frac{\text{Acétylcholine-Récepteur}}{\text{Curare-Récepteur}} = Q = \frac{\text{Concentration en acétylcholine}}{\text{Concentration en curare}}$$

Tant que le nombre de récepteurs excités donc libres, ne permettra pas une modification suffisante de la perméabilité, le potentiel de plaque motrice restera d'amplitude trop faible pour provoquer l'apparition d'un potentiel d'action, et le bloc neuro-musculaire persistera.

Cette apparition dépend donc du rapport entre le nombre de récepteurs excitables et le nombre de récepteurs bloqués, lequel varie en fonction des concentrations respectives d'acétylcholine et de curare dans la fente synaptique. (loi d'action de masse), selon l'équation ci-dessus. L'action des curares vrais est donc le type même de la compétition pharmacologique. Ce bloc peut d'ailleurs être totalement ou en partie levé par les substances augmentant la quantité d'acétylcholine libérée par impulsion (rôle de l'hypercalcémie), ou par celles qui empêchent sa destruction (anticholinestérases).

Dans tous ces cas, la quantité de médiateurs envahissant la fente synaptique permet de "déplacer" le curare et de provoquer l'apparition d'un potentiel de plaque motrice.

WASER, toujours selon le résultat de ces travaux autoradiographiques, avance l'hypothèse suivante concernant le mécanisme intime de l'action des pachycurares sur la plaque motrice :

Les grosses molécules de ces substances, en se fixant sur leurs récepteurs spécifiques ont la particularité de recouvrir les pores de la membrane post-synaptique, situés précisément à proximité de ces récepteurs. De ce fait tout échange ionique entre l'intérieur et l'extérieur, ou inversement est rendu impossible. Il ne peut donc apparaître de dépolarisation.

Cette théorie est en outre capable d'expliquer la facilité avec laquelle un tel bloc neuro-musculaire peut être levé par simple lavage, par exemple, d'une préparation, nerf phrénique-diaphragme de rat ou par action des anticholinestérases. C'est à ce point particulier que s'attache la différence entre un bloc de phase II dû à un leptocurare et un bloc par non dépolarisation de la plaque motrice (pachycurare) :

En effet, le premier type de bloc s'avère très difficile voir même parfois impossible à antagoniser par les anticholinestérases ou par le lavage, ce fait pouvant être expliqué par la présence des molécules de leptocurare à l'intérieur des pores, c'est-à-dire pratiquement inaccessible.

L'hypothèse de WASER sur les différents mécanismes de blocage

de la plaque motrice permet en outre d'envisager une explication des diverses conséquences de l'emploi simultané de deux curares de groupe différent.

La présence du pachycurare sur un leptocurare a pour effet d'empêcher l'action de ce dernier (même lorsqu'il est administré à des doses infracliniques). En effet, un certain nombre de pores membranaires étant occlus, la dépolarisation induite par le leptocurare ne peut atteindre une valeur suffisante et le bloc phase I ne peut se produire. Dans ce cas particulier (préséance du pachycurare) le bloc neuro-musculaire par action de la succinylcholine par exemple, ne peut valablement être obtenu que pour des doses de produit égales au moins au double de la dose clinique normale, et encore faudrait-il auparavant passer par un stade d'inversion des effets curarisants du pachycurare ; ce stade d'inversion correspond à la dose de leptocurare nécessaire pour déclencher une dépolarisation efficace c'est-à-dire supérieure au seuil, malgré la présence du pachycurare. Le stade suivant correspond au renforcement du bloc neuro-musculaire dû au pachycurare, grâce aux doses de leptocurare devenues assez importantes pour créer un bloc phase II sur la plaque motrice. Il y a donc dans ce cas, selon WASER, superposition de deux types de bloc pouvant conduire parfois à une apnée prolongée post-anesthésique, ne pouvant pas toujours être levée par l'emploi d'anticholinostérases.

De la même façon, l'emploi de grandes quantités de leptocurare, (intubation difficile par exemple) conduit à une hypersensibilité de la plaque motrice au pachycurare, ceci par le mécanisme suivant :

Un certain nombre de pores membranaires se trouvent encore bouchés par le leptocurare lors de l'action du pachycurare. Celui-ci concourant à l'occlusion d'un certain nombre d'autres pores, il s'en suit que le blocage neuro-musculaire est obtenu pour des doses plus faibles de produit.

En conséquence, cliniquement, s'il est licite d'utiliser un agent antidépolarisant à la suite d'un leptocurare, il est par contre potentiellement dangereux de se confier à l'association inverse pour prolonger une curarisation lorsque le besoin s'en fait sentir (fermeture du péritoine par exemple), à moins d'être absolument certain que le pachycurare est éliminé.

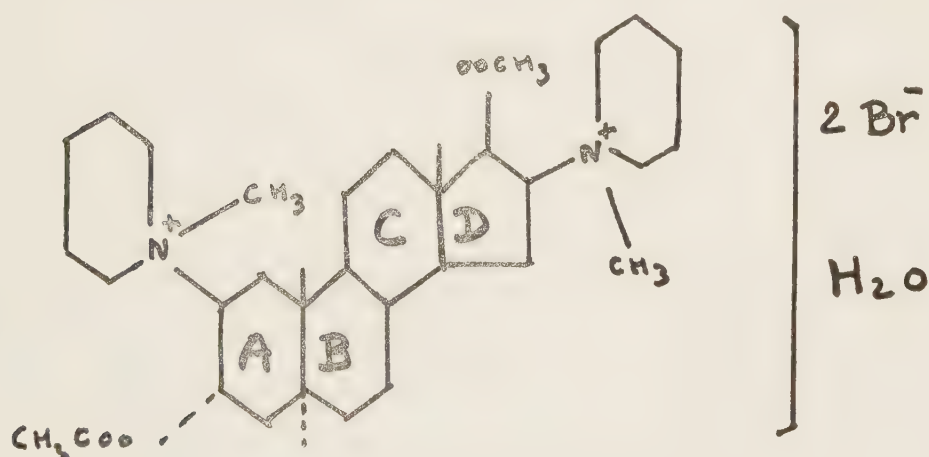
ETUDE PHARMACOLOGIQUE ET CLINIQUE DU BROMURE DE PANCURONIUM (PAVULON*)

I - PHARMACOLOGIE DU BROMURE DE PANCURONIUM

La structure chimique de ce produit se compose d'un noyau stéroïde, le 5 androstane, sur lequel sont greffés :

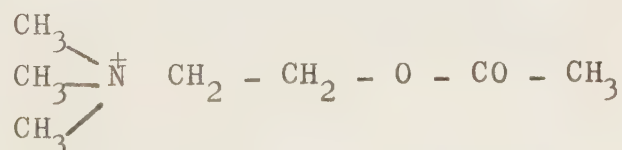
- en 2β : un noyau pipéridine
- en 3α : un groupement acétate
- en 16β : un autre noyau pipéridine
- en 17β : un groupement acétate

Il apparait ainsi la formule suivante :



Soit : $2\beta - 16\beta$ dipipéridino 5α androstane 17β dioldiacétate diméthobromure.

D'après cette formule, il est facile de constater que le noyau A porte en fait une structure de type acétylcholine de même que le noyau B. Nous reproduisons ci-dessous la formule de l'acétylcholine.

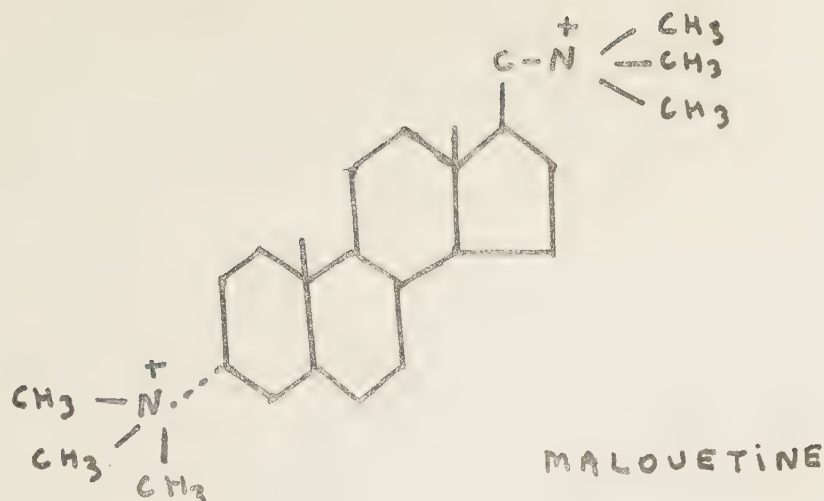


La molécule comporte donc deux azotes quaternaires et cette structure chimique lui confère de puissantes propriétés de blocage neuro-musculaire.

Les propriétés curarisantes des sels d'ammonium quaternaire sont connues déjà depuis très longtemps, puisque ce furent les travaux de CRUM, BROWN et ERAZER qui les révélèrent en 1869. Durant de nombreuses années, les recherches se poursuivirent sur les dérivés monoquaternaires et des propriétés ganglioplégiques, antimuscariniques et acétylcholine like leur furent bientôt également attribuées, ce qui réduisait considérablement leur éventuel intérêt thérapeutique.

Les recherches s'orientèrent progressivement vers les composés chimiques possédant deux ammonium quaternaire, lesquels se révélèrent être de très puissants agents curarisants.

Les travaux de LEWIS, Martin SMITH, MUIR et ROSS sur les sels stéroïdes possédant une structure de type acétylcholine sur le noyau A ont conduit BUCKETT, HEWETT, SAVAGE, à étudier ces mêmes sels et leur stéréoisomères dans leur forme dit quaternaire, c'est-à-dire possédant deux groupements ammonium quaternaire, l'un lié au noyau A, l'autre au noyau B du stéroïde. Ces azotes quaternaires furent inclus dans les molécules cycliques (noyau pipéridine). Ces recherches furent encouragées par les résultats de l'étude d'un stéroïde naturel : la MALOINETINE (28, 200 bistriméthylammonium, 50A prégnane) par KHUONG - HUU - LAINE et PINITO SCOGNAMIGLIO. Stéroïde retiré des écorces du MALOINETIA biquaertiana, arbre originaire du Congo ex-belge, appartenant au genre MALOINETIA dont certaines espèces (retrouvées au Vénézuëla) fournissent déjà des substances curarisantes, la MALOINETINE possède de puissantes actions de blocage neuro-musculaire, puisque son efficacité (évaluée grâce à la dose "head drop" de lapin) est sensiblement identique à celle de la D-Tubocurarine prise comme référence. La toxicité de ce produit chimique (calculée d'après la dose mortelle 50 %) est aussi équivalente à celle de la D-Tubocurarine.



En 1964, le composé 2 β - 16 β dipipéridino, 5 α androstane, 3 α - 17 β dioldiacétate, diméthobromure (NA 97) est synthétisé par HEWETT et SAVAGE, aux laboratoires ORGANON (Newhouse, Ecosse).

Il se révéla d'emblée être un très puissant agent curarisant et son étude pharmacologique plus approfondie fut immédiatement entreprise sur l'animal (BUCKETT). Ces expérimentations montrèrent rapidement tout l'intérêt que pouvait mériter l'emploi d'un tel produit en anesthésie-réanimation.

L'action bloquante neuro-musculaire, étudiée sur diverses espèces animales, ainsi que sur des préparations nerf-muscle isolées, est établie à environ cinq fois celle de la D-Tubocurarine, mais cette action varie selon les espèces (dix fois plus puissante chez le chat, elle ne l'est que cinq fois chez le chien, et deux fois chez la souris).

Le bloc neuro-musculaire est du type antidépolarisant, le pancuronium agit en effet par compétition directe avec l'acétylcholine : 0,01 à 0,02 mg/kg par voie intraveineuse peuvent empêcher les contractions musculaires provoquées par 5 microgrammes d'acétylcholine injectés dans l'artère du muscle. Ce bloc, s'est révélé par ailleurs, contrarié, ou diminué par l'emploi d'édrophonium ou de néostigmine (0,1 mg/kg par voie intraveineuse) ou par celui de suxaméthonium (0,1 à 0,2 mg/kg), de chlorure de potassium (1 mg/kg), d'adrénaline (0,01 à 0,1 mg/kg). Par contre il est approfondi par de faibles doses de D-Tubocurarine.

Les doses nécessaires pour provoquer le blocage, sont comprises, chez toutes les espèces entre 0,02 et 0,05 mg/kg.

La durée d'action du bromure de pancuronium est sensiblement égale à celle de la D-Tubocurarine, à peine un peu plus longue. Elle varie selon les espèces et peut être évaluée entre 45 et 50 mn. Chez la souris, par exemple, cette durée d'action est évaluée à environ deux heures.

L'action ganglioplégique est reconnue comme très faible chez l'animal, comparativement à celle de la D-Tubocurarine (étude sur l'iléon de cobaye soumis à l'action de la nicotine). Aucun effet hypotenseur n'a pu être décelé au cours de ces expériences. Chez le chat le pancuronium provoque même une légère augmentation de la pression artérielle, et une petite accélération du pouls, attribuées à une action vagolytique minime localisée au myocarde.

Des doses très élevées de produit (10 mg/kg par voie intraveineuse) se sont révélées incapables de provoquer une libération d'histamine.

Quant à la toxicité aiguë du produit, elle fut étudiée par rapport à la dose létale 50 %, calculée sur plusieurs espèces. La mort est toujours survenue par arrêt respiratoire, aucune autre cause pouvant incriminer le curare n'a pu être décelée.

Chez le lapin, la LD 50 s'établit à 0,016 mg/kg (voie intraveineuse).

Chez la souris, elle est de 0,047 mg/kg.

Chez le chat anesthésié, et artificiellement ventilé, il n'a pas été révélé d'effets toxiques pour des doses atteignant 25 000 fois la dose thérapeutique.

L'expérimentation animale permet donc, au premier abord de conclure à l'efficacité du bromure de pancuronium comme bloqueur de la plaque motrice. Le produit s'avérant remarquable par ailleurs par sa très faible toxicité chez les espèces étudiées.

L'élimination du produit, chez le sujet sain, semble être rénale sous forme inchangée, cependant il n'est pas exclu que cette élimination puisse être relayée si le besoin s'en fait sentir par une destruction du produit au niveau tissulaire. En fait en raison de son marquage difficile, le problème de son élimination reste encore imparfaitement résolu.

II - PROFIL CLINIQUE DU PANCURONIUM

Les premières études cliniques et celles qui suivirent immédiatement confirmèrent dans leur ensemble les résultats obtenus par l'expérimentation chez différentes espèces animales.

Plusieurs auteurs se sont penchés sur l'étude de l'utilisation clinique du pancuronium après que BAIRD ait publié les tous premiers résultats de l'expérimentation humaine, portant sur six cas, résultats suffisamment prometteurs pour envisager la continuation de celle-ci sur des séries de patients statistiquement plus valables.

L'action relaxante du produit est très puissante puisque la majorité des auteurs s'accorde à l'évaluer à environ cinq fois celle de la D-Tubocurarine (BAIRD et REID). En outre, le blocage neuro-musculaire s'installe remarquablement rapidement puisqu'au bout de 90 secondes apparaissent les premiers signes de curarisation. Cette rapidité d'action associée à la puissance du produit permet d'envisager la possibilité d'intubation des patients sans le concours d'un lepto-curare (SELLICK, Mac DOWELL et CLARKE, Mac INTYRE). La curarisation est complète au bout de 2 à 4 mn. Elle est potentialisée comme pour tous les autres curares par halothane et thiopental. La durée d'action est évaluée à 40,- 50 mn par la plupart des auteurs, c'est-à-dire de l'ordre de celle de la D-Tubocurarine, la décurarisation étant assez rapide, parfois même franchement brutale, (VOURC'H).

Le bloc neuro-musculaire aussi puissant qu'il soit est toujours réversible par les anticholinestérases.

L'administration répétée du produit au cours des interventions donne un effet curarisant constant, aucun cas de tachyphylaxie n'est rapporté.

Comme le laissaient prévoir les études chez l'animal, le bromure de pancuronium dans son utilisation chez l'homme se révèle être pratiquement dépourvu d'effets secondaires indésirables.

De nombreux auteurs insistent sur sa parfaite tolérance cardiovasculaire :

BAIRD sur 185 patients non sélectionnés ne remarque aucun incident : pas de troubles du rythme cardiaque ni de chute tensionnelle, même dans son utilisation avec l'halothane.

Mac DOWELL et CLARKE dans une comparaison avec la D-Tubocurarine, constatent le peu de retentissement tensionnel du produit.

SELLICK (1969), LEVIN et DILLON (1971), KELMAN et KENNEDY, LOH, MADRE et Coll. ont tous particulièrement étudié ses effets cardiovasculaires, ces auteurs en font le curare de choix pour les patients en mauvais état cardio-circulatoire, ou ceux ne pouvant supporter les frais d'une trop forte chute tensionnelle.

Selon LEVIN et DILLON, la valeur moyenne de cette chute tensionnelle, après injection du produit, est de 4mm de mercure pour la pression systolique et de 5,5 mm de mercure pour la pression diastolique. Comparés aux chiffres correspondant à l'action d'une dose équivalente de D-Tubocurarine (20 à 30 mm de mercure), ces valeurs apparaissent comme négligeables. Loin de remarquer une chute tensionnelle, LOH constate au contraire une petite élévation de la pression sanguine dans les cinq minutes suivant l'administration du produit. Cet effet est d'ailleurs considéré par lui comme plutôt bénéfique, pouvant dans une certaine mesure contrarier l'action de certaines drogues hypotensives (halothane, méthoxyflurane). Cette petite hausse des chiffres tensionnels pourrait être rapprochée de la faible action vagolytique observée chez le chat par BUCKETT, d'une part, et BONTA, GOORISSEN et DERKX d'autre part. Pour expliquer cette légère élévation tensionnelle, LOH prête à la drogue soit des propriétés sympathomimétique soit une action inotrope positive, cette action serait particulière à son emploi chez l'homme car BONTA et Coll. n'ont jamais pu la démontrer sur l'animal.

PANDIT et DUNDEE, sur une série d'interventions de chirurgie cardiaque majeure ont comparé les résultats respectifs de l'emploi de la D-Tubocurarine de l'alcuronium et du pancuronium et concluent à la nette supériorité de ce dernier en raison de son respect du système cardio-vasculaire et de sa grande puissance d'action.

L'usage d'un tel curare semble donc bien indiqué chez les sujets à risques élevés du point de vue circulatoire, c'est-à-dire chez les choqués, les cardiaques et les interventions intéressant le système cardio-vasculaire.

Cette parfaite tolérance tensionnelle est certainement pour une grande part due à l'absence de propriétés ganglioplégiques du produit. Si les expérimentations animales étaient éloquentes à ce sujet,

l'utilisation clinique suivie du pancuronium ne devait pas rester en reste. Tous les auteurs sans exception sont unanimes pour affirmer le respect des synapses ganglionnaires lors de son emploi (SELLICK, LOH, FASTNER et AGOSTON etc...). Cette absence de propriétés ganglioplégiques est sans doute responsable de l'augmentation des chiffres tensionnels généralement remarquée juste après l'intubation sous pancuronium, le retour de la pression sanguine antérieure se faisant en quelques minutes. Ce phénomène est en effet, beaucoup moins apparent lors de l'intubation sous D-Tubocurarine. Les propriétés ganglioplégiques bien connues de celle-ci (GUYTON et REEDER, 1950) empêchant cette réaction tensionnelle.

L'effet histaminolibérateur tout aussi connu lors de l'emploi de la D-Tubocurarine n'a jamais pu être mis en évidence durant l'utilisation du pancuronium. Chez l'animal, BUCKETT avait déjà constaté ces faits, n'ayant pu obtenir de bronchospasme même à très forte dose.

En clinique, aux doses usuelles aucun auteur ne constate de signes d'histamino-libération dus à l'usage de ce produit. L'absence de cet effet indésirable concourt aussi vraisemblablement à l'intégrité tensionnelle réalisée grâce à son emploi.

Des tests intradermiques pratiqués par STOWNER et LUND ont d'ailleurs montré les résultats suivants :

- 5 microgrammes de D-Tubocurarine : érythème de 3 à 5 cm de diamètre persistant deux heures.
- 3 microgrammes d'alcuronium : érythème de 0,5 à 1 cm de diamètre, persistant environ 30 mn.
- 1 microgramme de pancuronium : même réaction que pour 3 microgrammes d'alcuronium (réaction semblable à l'injection sous cutanée d'eau distillée.
- 200 microgrammes de pancuronium : réaction inférieure à celle de 5 microgrammes de D-Tubocurarine et durant moins longtemps.

Ces épreuves montrent bien qu'à dose clinique équipotante, des trois curares mis en cause, seule la D-Tubocurarine possède une réelle action histaminolibératrice. Cette action, à un faible degré, commence à apparaître pour une dose de 10 microgrammes de pancuronium. Aux doses usuelles, il n'y a donc a priori rien à craindre de l'emploi de ce produit quant à la survenue de complications telles que bronchoconstriction, allergie ou chute tensionnelle.

L'emploi du bromure de pancuronium chez des patients atteints d'insuffisance rénale a notamment été décrit par BAIRD puis par VOURE'H.

Sur quatre cas envisagés, le premier ne relève aucune curarisation prolongée et conclut à la possibilité de son usage chez les insuffisants rénaux.

VOURE'H, de son côté a employé le produit sur une série de 10 patients dans le même cas, trois d'entre eux ont dû profiter de l'emploi de néostigmine en fin d'intervention, tous se sont contentés d'une quantité de drogue inférieure à leurs besoins théoriques.

Cinq autres cas (greffes de reins, néphrectomies bilatérales) également suivis par VOURE'H, présentent un intérêt particulier : deux de ces malades ont en effet dû être ventilés pendant deux et trois heures en post-opératoire. Ces expériences incitent l'auteur à la prudence en ce qui concerne l'emploi de ce curare chez l'insuffisant rénal sévère.

Il existe peu d'écrits relatant les résultats de l'emploi du pancuronium en obstétrique. Seuls quelques cas de Césarienne sont rapportés par BAIRD : l'auteur n'a pas constaté de modifications des tests d'APGAR des nouveau-nés (dont est pourtant connue la sensibilité particulière de la plaque motrice au pachycurare). Bien que les doses de curare employées aient été choisies élevées (8mg) afin d'obtenir de bonnes conditions opératoires, la recherche de pancuronium dans le sang du cordon ombilical est restée négative.

En conclusion, la majorité des auteurs fait de ce curare dénué de tout effet hormonal le myorelaxant de choix dans les interventions de longue durée. (PAGE FLORIDA), dans les interventions cardio-vasculaires (SELLICK, PANDIT, DUNDEE), dans les interventions abdominales (Mac INTYRE). Son absence d'effets secondaires indésirables le désigne tout particulièrement dans son emploi chez les personnes à risque élevé.

III - NOTRE EXPERIENCE DU BROMURE DE PANCURONIUM

à propos de 539 cas

Le but de cet exposé est d'essayer de définir quelles peuvent être les meilleures conditions d'emploi de ce myorelaxant. Nous l'avons utilisé combiné à quelques 539 anesthésies, chez des patients non sélectionnés.

1) La méthode

Le nombre total des opérés se répartit selon le sexe, de la manière suivante :

Femmes 188

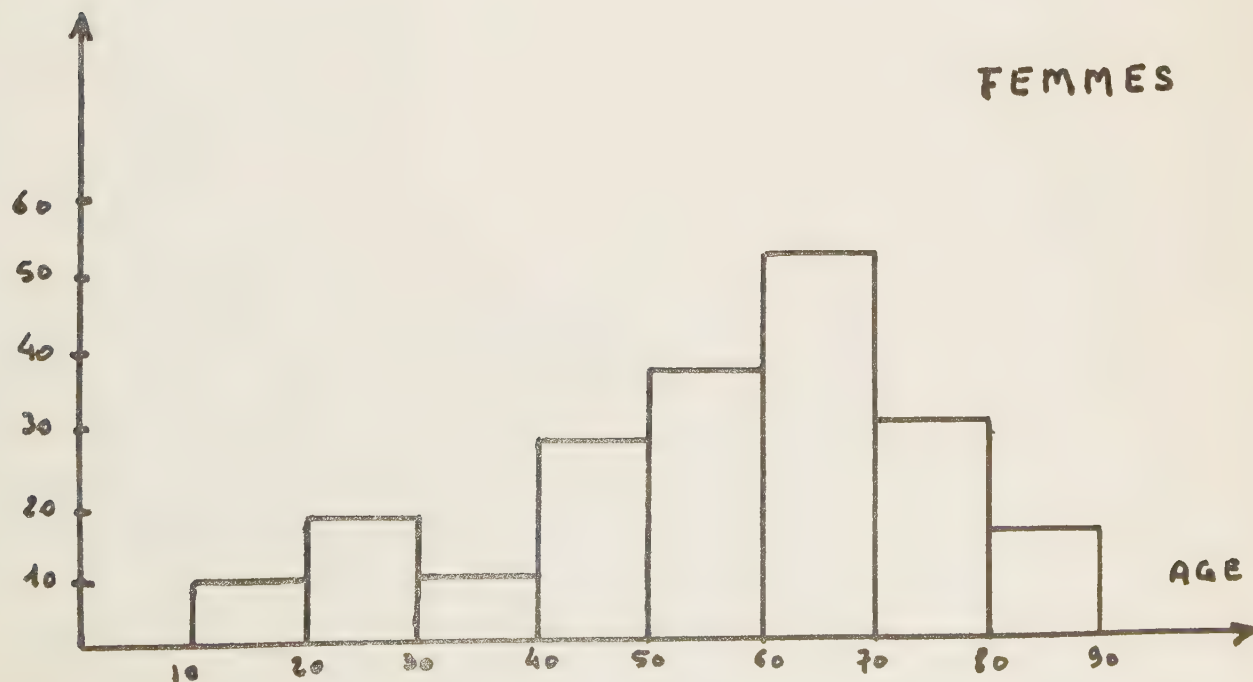
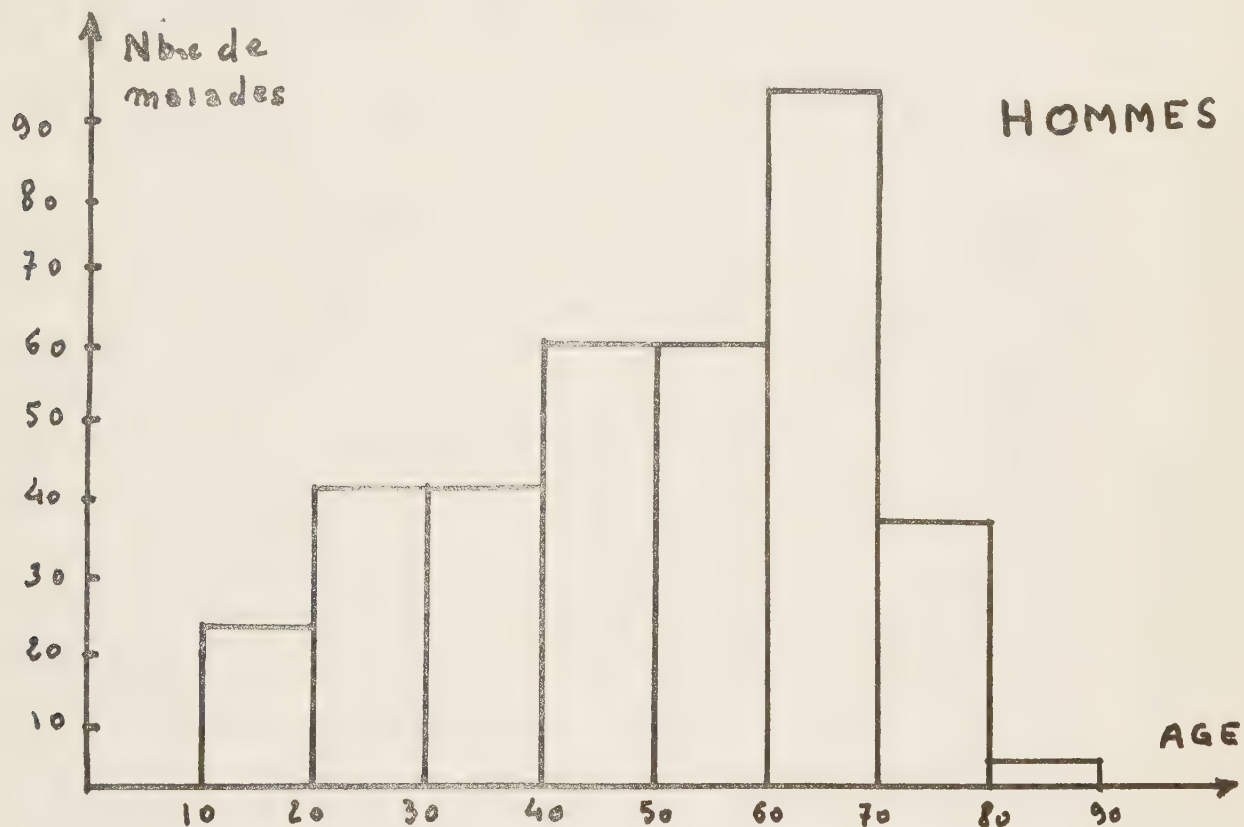
Hommes 351

Selon l'âge, il a été dressé le tableau suivant :

REPARTITION SELON L'AGE ET LE SEXE

	Nombre de malade	Féminins	Masculins
10 à 20 ans	29	8	21
20 à 30	56	16	40
30 à 40	49	9	40
40 à 50	85	26	59
50 à 60	94	35	59
60 à 70	144	51	93
70 à 80	64	29	35
plus de 80	18	14	4
	Total 539	Total 188	Total 351

Il est à noter que la moyenne d'âge des malades qui est calculée à 50,47 ans pour les hommes et à 56,80 ans pour les femmes est assez élevée. Les deux extrêmes sont représentés par un jeune garçon de 13 ans d'une part, et par une malade de 106 ans d'autre part. Les courbes représentées ci-dessous montrent que la tranche d'âge la plus concernée par la chirurgie, dans notre étude, se trouve entre 60 et 70 ans dans les deux sexes.



Le poids moyen des patients a été établi à 67,83 kg pour les hommes et 60,61 kg pour les femmes.

Les interventions ont été réparties en deux grands groupes, le premier comprenant les interventions abdominales, thoraco-abdominales et thoraciques, le second les interventions d'orthopédie, la chirurgie vasculaire périphérique, les interventions ni abdominales ni thoraciques (spécialités, greffes de peau etc...). Nous donnons ci-dessous la répartition détaillée de ces deux séries.

GROUPE I

voies biliaires principales	42
cholécystectomies simples	33
gastrectomies partielles ou gastroentérostomies	30
lobectomies, pneumonectomies	32
Néphrectomies	19
Prostatectomies	17
Hernies et éventrations	14
Interventions oesophagiennes	14
Vagotomies + pyloroplasties	13
Hystérectomies	11
Sutures d'ulcères gastro-duodénaux	11
Splénectomies	10
Prothèses aortiques	10
Laparotomies exploratrices	9
Résections intestin grêle	7
Sympathectomies lombaires	7
Cures de hernie hiatale	6
Boutons de Murphy	5
Anus iliaques	5
occlusions intestinales	5
Amputation rectale abdomino-périnéale	4
Sutures de plaies du foie, ou hépatectomies	4
Gastrectomies totales	4
Sténoses de l'artère iliaque	4
Prolapsus (génitaux ou rectaux)	4

jéjunostomies	3
duodéno-pancréatectomies	3
ruptures de vessie	3
gastrostomies	2
Anastomoses porto-caves	2
hémicolectomies	2
abcès du foie	2
Poses de Pace Maker épigastrique	2
Ablation calculs urétéraux	2
Sténoses de l'artère rénale	2
Biopsies vésicale ou prostatique	2
abcès sous-phrénique	1
Ablation uretère restant	1
Colectomie totale	1
tumeur trachéale	1
péricardectomie	1
ligature veine cave inférieure	1
grossesse extra utérine	1
Appendicectomie	1
Appendicectomie + Meckel	1
Stérilisation endoscopique	1
	T: 355

GROUPE II

clous plaques, prothèses de Moore ou de Judet	31
synthèses fémorales	29
Prothèses totales hanche	18
Synthèse tibia	11
ostéotomies + butée de hanche	6
Fractures du cotyle	5
Prothèses du genou	3
Fractures des plateaux tibiaux	2
Ostéosynthèse ou de l'avant bras	2
Fractures de l'omoplate	2
synthèse d'humérus	2
tête humérale	1
résection tête fémorale	1
forage du col	1
ostéotomies genoux	1

greffe pédiculée	1
hallux valgus	1
syndesmopéxie	1
Pontage de la fémorale	11
thrombo endarteriectomie	10
Stripping	1
Fistule artérioveineuse	1
otospongioses	6
rhinoplasties	7
tympano ou myringoplasties	5
évidements oreilles	3
déviations cloisons nasales	2
Epiglottectomie	1
Atticotomie	1
Interventions sur le sinus maxillaire	2
Fracture de la mandibule	1
Tumeur cérébrale	1
cataracte	1
greffes de peau	3
amputation	1
goîtres	3
T:	178

La durée moyenne d'intervention se répartit comme suit :

groupe I : 3 h 10 mn (190 mn)
groupe II : 2 h 50 mn (170 mn)

Les chiffres extrêmes sont les suivants :

intervention la plus longue : une pose de prothèse aortique
ayant duré 10 h 20 mn.

intervention la plus courte : une thoracotomie exploratrice,
tumeur inextirpable ayant duré 50 mn.

La technique anesthésique a été très variable. La plus grande partie des interventions à cependant été réalisée selon la séquence diazépam-thio pental-pancuronium-analgésique morphinomimétique. Un grand nombre de celles-ci (121 cas) eurent lieu sous neuroleptanalgesie, associant dropéridol et phénopéridine, un faible apport de diazépam contribuant à une perte de conscience suffisante.

La prémédication associait dans tous les cas un tranquillisant (hydroxyzine, alimémazine ou encore chlorazépate dipotassique) à un protecteur neuro-végétatif, le plus souvent l'atropine.

Dans certaines interventions, selon l'âge et l'état général du malade il leur fut adjoint un analgésique majeur (péthidine). Cette prémédication fut administrée environ 45 mn avant le début de l'intervention.

L'intubation fut réalisée soit à l'aide de succinylcholine (213 cas) soit à l'aide du pancuronium (319 cas). Les 7 cas n'entrant dans aucune de ces catégories ne furent pas intubés mais bénéficièrent d'une curarisation à l'aide du pancuronium, leur ventilation restant assistée.

L'anesthésie a été entretenue grâce à un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote à pourcentage égaux et par des réinjections adéquates d'analgésiques le plus souvent couplées à des petites doses de barbituriques selon l'état de conscience du sujet.

La curarisation fut assurée à l'aide d'une dose de charge et poursuivie par des réinjections de curare de 1 ou de 0,5 mg, quelque soit le poids du malade, selon le stade atteint par l'intervention. Les réinjections furent pratiquées toutes les 40 à 50 mn, de façon systématique. Il nous a paru préférable d'employer cette méthode en raison de la décurarisation parfois réellement brutale survenant avec ce produit. Les réinjections permettaient d'éviter semblable évènements, conservaient le malade dans un état de curarisation qui nous a presque toujours semblé satisfaisant. Les rares cas où les réinjections dépassèrent 1 mg, relevaient tous d'une insuffisance de la dose de charge en comparaison avec le poids du malade. Elles ne furent jamais supérieures à 2 mg.

L'immense majorité des patients bénéficia d'une respiration contrôlée par respirateur durant l'anesthésie. Dans les autres cas la ventilation fut assurée à la main.

2) les résultats

a) cliniquement

L'intubation trachéale sous pancuronium nous est apparue avec une grande facilité ; les muscles massétères ainsi que ceux du pharynx, les cordes vocales ont pratiquement toujours été trouvés dans un parfait état de relâchement.

Il nous semble que deux conditions majeures président à la bonne réalisation de cette intubation : le délai d'imprégnation du patient par le curare, la dose initiale de celui-ci, qui doit être soigneusement calculée.

Il a en effet toujours été constaté une difficulté, voire, dans quelques circonstances l'impossibilité d'intubation lorsqu'un certain délai (évalué chez nous à 2 mn 30 trois minutes) n'a pas été respecté ou encore quand la dose de charge s'est révélée trop faible. Dans ce cas, la simple attente de l'imprégnation optima a le plus souvent suffi, un ajustement de la dose initiale n'intervenant (avec succès) qu'en cas d'échec de cette attente.

Aucune de nos interventions ne fait mention d'incidents ou d'accidents pouvant être imputés à la période de ventilation au masque précédent l'intubation (les malades opérés en urgence ne purent, bien entendu être intubés selon cette méthode, l'état de leur réplétion gastrique ne pouvant alors être valablement précisé). Nous n'avons par ailleurs jamais constaté de tendance au laryngo ou bronchospasme pendant cette période.

Durant l'intervention la curarisation s'est avérée très satisfaisante, à condition qu'aient été soigneusement équilibrées dans le temps les réinjections. Il est remarquable de constater la très grande constance de celle-ci, suivie d'un retour à la tonicité musculaire si rapide qu'il nous a été souvent donné de constater un retour de la respiration spontanée de nos malades dès la fermeture juste terminée, l'amplitude de celle-ci atteignant très rapidement une valeur satisfaisante.

Cette décurarisation brutale nous a d'ailleurs dans certains cas (34) obligé à pratiquer, pour la fermeture de la paroi, des réinjections de 10 à 20 mg de gallamine, le recours au pancuronium ne nous semblant pas très indiqué dans de tels cas en raison de sa puis-

sance. Bien que l'entière réversibilité de son action myorésolutive, sous l'influence des anticholinestérases nous soit connue, il nous semble préférable d'obtenir de nos malades une décurarisation spontanée, c'est pourquoi toutes nos anesthésies sauf deux se sont terminées par un retour naturel de la tonicité musculaire de nos patients.

Deux de nos malades durent être extubés en cours d'intervention, afin d'être réintubés par voie nasale (la sonde endo-trachéale devant être maintenue afin d'assurer une réanimation respiratoire post-opératoire). Dans aucun de ces deux cas il n'a été nécessaire d'approfondir la curarisation, et la réintubation s'est déroulée sans problèmes.

b) les dosages

- évaluation de la dose initiale :

* la dose moyenne d'intubation, établie à partir de 319 cas d'intubation sous pancuronium, se chiffre à 5,193 mg.

Pour les hommes, rapportée au poids, nous obtenons :

dose moyenne d'intubation = 0,0803 mg/kg

Pour les femmes, elle se chiffre à 0,0787 mg/kg

* Pour les malades ayant reçu de la succinylcholine (10 mg/kg) nous avons calculé la dose initiale moyenne de pancuronium nécessaire pour installer un niveau de curarisation efficace.

Pour les hommes, elle atteint 4,735 mg soit 0,0698 mg/kg

pour les femmes, elle a sensiblement la même valeur, puisque les chiffres trouvés sont de 4,254 mg de dose moyenne soit 0,0701 mg/kg

La dose d'intubation se situe donc, pour les deux sexes aux environs de 0,08 mg/kg, la dose initiale de curarisation après intubation par leptocurare se chiffrent à environ 0,07 mg/kg.

- évaluation de la dose totale moyenne de pancuronium :

Cette dose a été calculée en tenant compte de l'âge moyen des patients dans chacune des catégories.

Celui-ci se situe à 54,8 ans pour ceux appartenant au groupe I et à 48,6 ans pour ceux appartenant au groupe II.

Cette différence d'âge entre les deux séries d'interventions n'est pas anormale quand on pense que le premier groupe d'interventions (abdominales et thoraco-abdominales) s'adresse en grande partie à des

malades vasculaires ou cancéreux, tandis que la chirurgie orthopédique doit malheureusement s'occuper essentiellement des accidentés de la route ou du travail, donc, en général, des personnes moins âgées.

La dose totale moyenne a aussi été déterminée en fonction du poids moyen des malades dans chacune de ces catégories. Ce poids se situe à :

- HOMMES : 69,4 kg en chirurgie orthopédique et périphérique
66 kg en chirurgie abdominale et thoraco-abdominale
- FEMMES : 69,6 kg dans les deux catégories.

	Intubation sous succinylcholine				Intubation sous pancuronium			
	HOMMES		FEMMES		HOMMES		FEMMES	
	ortho	abdo	ortho	abdo	ortho	abdo	ortho	abdo
Pancuronium (moyenne)	6,11	6,72	5,11	5,87	7,30	7,74	5,97	6,41
Nombre de cas	53	104	17	39	71	118	36	94
Poids moyen	69,4	66	60,6	60,6	69,4	66	60,6	60,6
Age moyen	48,6	54,8	48,6	54,8	48,6	54,8	48,6	54,8
Pancuronium mg/kg	0,088	0,102	0,084	0,096	0,105	0,117	0,098	0,105

Nous devons maintenant comparer ces résultats aux durées d'interventions dont nous avons remarqué la valeur différente selon le type de chirurgie : les opérations abdominales, thoraco-abdominales et thoraciques ayant duré en moyenne plus longtemps de 20 mn que les interventions de l'autre groupe.

DOSES MOYENNES DE PANCURONIUM EN MG/KG/HEURE

	abdo	ortho
Hommes	0,0372	0,0366
Femmes	0,0331	0,0342

Pancuronium seul curare

	abdo	ortho
Hommes	0,0318	0,0312
Femmes	0,0306	0,0294

intubation sous succinylcholine
relai au pancuronium.

c) complications

En ce qui concerne la tolérance cardio-vasculaire nous ne pouvons que rejoindre tous les avis émis jusqu'alors sur ce produit dans les publications consultées : cette tolérance s'est avérée parfaite, et aucun accident cardio-vasculaire imputable à ce produit n'a été décelé. Les quelques fortes chutes tensionnelles relevées sur nos feuilles de surveillance pré-opératoires montraient toutes leur rapport avec une cause décelable, les plus fréquentes étant soit un léger surdosage en analgésique chez le sujet sensible, soit une insuffisance de compensation de la spoliation sanguine. Nous n'avons jamais pu mettre en évidence le rôle éventuel d'une réinjection de pancuronium ou celui de la dose de charge lors de ces quelques incidents tensionnels.

En aucun cas il ne fut observé de réactions de la musculature lisse bronchique ou glottique, en particulier pendant la période de latence pré-intubation, la pression d'insufflation pulmonaire des malades restant rigoureusement constante pendant l'intervention.

Nous nous sommes trouvés en tout et pour tout devant 10 cas de curarisation prolongée lors de l'emploi du pancuronium :

sexe	âge	poids	intervention	durée d'intervention	dose totale	délai de curarisation après dernière injection
H	81	70	prothèse de Moore	2 h 30	6	2 h 10
H	46	76	lobectomie	2 h 05	5	1 h 15
H	75	79	pancréas	1 h 10	6	1 h 30
F	52	45	intervention urètre restant	1 h 20	5	2 h 10
H	31	73	hépatectomie splénectomie	5	9,5	2 h
F	58	51	vésicule	1 h 15	4,5	1 h 20
F	62	55	abcès sous phrénique	1 h 10	5	1 h 25
H	62	95	ulcère	4 h	8	1 h 30
F	49	48	hystérectomie	1 h 25	5,5	1 h 30
F	18	51	myringoplastie	55 mn	5	1 h 30

Parmi ces cas, un malade présentait une urée élevée (1,67 g), et le retard de décurarisation pourrait s'expliquer par une élimination insuffisante du produit.

Les autres cas sont difficilement explicables, nous ne retrouvons à l'origine ni anomalie du rapport dose/poids ni tare particulière du sujet pouvant expliquer cette décurarisation lente. Peut être peut on envisager un certain degré de potentialisation entre les drogues, tous ces malades ayant reçu au début de l'induction une injection de 10 à 20 mg de diazépam ; à l'encontre de cette hypothèse, il faut cependant

préciser que le diazépam a été utilisé lors de l'induction de la plupart de nos malades.

Dans tous les cas sauf un, nous avons préféré attendre une décurarisation spontanée et complète, en gardant ces malades intubés et sous surveillance le temps nécessaire à la réapparition de fonction respiratoire et d'un tonus musculaire satisfaisants.

Dans un cas, une heure et 15 minutes après la dernière injection soit 25 minutes après la fin de l'intervention il fut utilisé le mélange atropine (1/2 mg) - néostigmine (2,5 mg). La décurarisation survint alors dans les cinq minutes qui suivirent, il n'y eut pas de curarisation secondaire.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, il apparaît clairement que le bromure de pancuronium s'avère être le myorésolutif le plus sécurisant par la gamme des agents curarisants.

Tout d'abord, sa puissance d'action lui permet de réaliser une curarisation exemplaire, d'une constance remarquable, ces deux propriétés à elles seules, désignent déjà le pancuronium comme le pachycurare de choix dans la chirurgie abdominale et thoracique, et dans toutes les interventions de longue durée.

La comparaison avec d'autres myorésolutifs met bien en valeur la deuxième grande performance réalisée par celui-ci : l'absence quasi complète d'effets secondaires indésirables : absence de propriétés ganglioplégiques (tension artérielle stable) histaminolibératrices (jamais de phénomènes broncho-constrictifs, d'allergie), pas de retentissement significatif sur le système cardio-vasculaire, la différence avec la D-Tubocurarine (hypotensive) ou avec la gallamine (tachycardisante) prenant dans ce cadre toute sa valeur.

Par ailleurs, il n'existe pas de drogue anesthésique dont l'emploi soit contre indiqué par l'usage du pancuronium. Nous voulons parler en particulier des halogénés dont les effets cardio-vasculaires sont bien connus. Leur utilisation serait même selon certains auteurs (LOH) facilitée par l'usage du pancuronium.

Celui-ci se révèle donc comme particulièrement indiqué chez les malades à "mauvais risques" : choqués, déshydratés, sujets au système cardio-vasculaire plus ou moins défaillant ou fragilisé (vieillards). Son utilisation s'étend donc sur une très large gamme de patients, seuls les grands insuffisants rénaux réclament la plus grande prudence dans son utilisation.

La présente étude réalisée sur un grand nombre d'interventions d'appartenance chirurgicale différente montre bien que ce curare peut être employé dans tous les types de chirurgie, à condition que la durée de l'acte chirurgical soit assez longue. Cette durée doit être à notre avis au moins de 50 mn.

Le problème de l'utilisation du bromure de pancuronium en chirurgie obstétricale en particulier l'opération Césarienne, n'est pas encore vraiment élucidé. L'affirmation de BAIRD selon laquelle ce curare ne serait pas plus nocif pour le nouveau-né que d'autres plus anciens n'a pas encore, à notre connaissance été confirmée par des études plus nombreuses et plus approfondies, études qui, à notre avis méritent d'être entreprises.

En conclusion, nous pouvons dire que ces indications multiples tant chirurgicales que se rapportant à l'état médical du malade font du pancuronium un agent curarisant de la plus haute importance dans l'arsenal thérapeutique de l'anesthésiologiste, ce produit a en effet réalisé l'association idéale de la puissance et de la sécurité d'emploi.

B I B L I O G R A P H I E

HISTORIQUE

- BENNETT A.E. : The history of the introduction of curare into medicine Anesth. Analg. 47. 484-92. 1968
- VELLARD J. : Préparation des curares indiens, légendes et réalités dans "Curare and Curare like agents (BOVET)
- BERNARD C. : Etudes physiologiques sur quelques poisons américains

PHYSIOLOGIE DE LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE

- PASSELECQ et WEISS : Données récentes sur la transmission neuro-musculaire - Acta de l'Institut d'Anesthésiologie 1970 T XVIII
- KERN E. : "Curarisation"
Encyclopédie médico-chirurgicale
- MORIZOT : Physiologie de la plaque motrice
A.A.R. T 23 n° 2 459-70 1966
- ROBERTS : The Anatomy and physiology of the neuromuscular junction British Journal of Anesthesia 35.510 1963
- THESLEFF et QUASTEL Neuromuscular pharmacology
Annual Review of pharmacology 5.263 1965
- KOELLE G.B. : Functionnal Anatomy of Synaptic transmission
Anesthesiology 29.4.643-53 1968

MODES D'ACTION DES BLOQUEURS DE LA PLAQUE MOTRICE

- DROH, SCHOEWE, DICK : Les effets cardio-vasculaires des relaxants musculaires - Cahiers d'Anesthésiologie T 17
N° 8 1969
- FOLDES F.F. : Effets de l'association des myorésolutifs dépolarisants et non dépolarisants.
A.A.R. T 28 n° 5 859 1971

- KERN E. : Acquisitions nouvelles sur la curarisation
Cahiers d'Anesthésiologie T 16 n° 3 1968
- WAUD : The nature of depolarizing block
Anesthesiology 29.5 1014 1968
- BOVET : Activité des curares de synthèse
Curare and Curare like agents

ETUDE CLINIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DU BROMURE DE PANCURONIUM

- KHUONG HUU-LAINE
et PINITO SCOGNAMIGLIO : Activité curarisante du di chlorure de 3,
20 bistriméthyl ammonium, 5 pregmane
(Malouétine) et de ses stéréoisomères.
Archives int. de Pharmacodynamique-thér.
147, 209-19 1964
- LEWIS, MARTIN SMITH : Steroidal monoquaternary ammonium salts
with non depolarizing neuromuscular bloc-
king activity - Journal Pharmac. pharm.
19 502 508 1967
- BAMFORD D.G. et Coll. : The neuromuscular blocking activity of some
mono quaternary androstane derivatives
Journal Pharm and Pharmac. 23 595-99 1971
- BUCKETT, MARJORIBANKS : The Pharmacology of pancuronium bromide, a
new potent steroidal neuromuscular blocking
agent - British Journal of Pharmacologie
32 671-82 1968
- BUCKETT : The Pharmacology of pancuronium bromide, a
new non depolarizing neuromuscular blocking
agent
Organon Laboratories Ltd (Newhouse) Ecosse
IRISH JOURNAL med SC 1968
- BAIRD et REID : The neuromuscular blocking properties of a
new steroid, compound, pancuronium bromide
British Journal of Anesthesia 39 775 1967
- BAIRD : Some clinical experiences with a new neuro-
muscular blocking drug, pancuronium bromide,
Pavulon, NA 97
Irish Journal of med Sc A 559-63 1968

- SELICK : The pressor response of lightly anaesthetized - Patients paralysed by D-Tubocurarine, Alcuronium, or pancuronium.
Ars medici VIII Vol. 1 1970
- LAUWERS, VAN DE WALLE : Essais cliniques avec le ORG NA 97, un nouvel agent curarisant.
Ars Medici VIII vol. 1 1970
- FASTNER et AGOSTON : A new neuromuscular blocking agent : pancuronium bromide;
Pharmacological and clinical Studies
Clinical Trials Journal n° 1 1970
- CHAOUKI - VILJOEN : Pancuronium bromide, a new non depolarizing Muscle et relaxant
Clin Quart 37 133-37 1970
- PAGE FLORIDA-TROP : The use of pancuronium bromide, a steroidal neuromuscular blocking agent in prolonged opérations
Anesth Anal U.S.A. 50 n° 6 987-94 1974
- Mac INTYRE - GAIN : Initial experience during the clinical use of pancuronium bromide
Anesth Analg U.S.A. 50 n° 5 813-18 1971
- DICK et DROH : Etude clinique d'un nouveau relaxant musculaire :
le pancuronium
Cahiers d'Anesthésiologie
- BONTA-GOORISSEN-DERKX : Pharmacological interaction between Pancuronium bromide and anaesthetics
European Journal of Pharmacology 4 83 1968
- VOURE 'H - LECHARNY : le bromure de pancuronium, nouvel agent curarisant
A.A.R. Janvier-Février 1971
- AUBREE-BRASSIER : Un curarimimétique nouveau : le pavulon
A.A.F. Février-Mars 1971
- MADRE et Coll. : Contribution à l'étude clinique du bromure de pancuronium
A.A.R. T 29 Janvier-Février 1972

- Mac DOWELL-CLARKE : A clinical comparison of pancuronium with D-Tubocurarine, Anaesthesia 24 581 1969
- STOVNER-LUND : Doses response curves for Tubocurarine, alcuronium and pancuronium Acta Anaesth scandinav. 238-42 1970
- PANDIT-DUNDEE : A clinical comparison of pancuronium with Tubocurarine and alcuronium in major cardiothoracic surgery Anesth analg U.S.A. 50 n° 6 926-35 1971
- KELMAN-KENNEDY : cardiovascular effects of pancuronium in anaesthetized man British Pharmacological society 9.10.11 Sep. 1970
- LOH L. : The cardiovascular effects of pancuronium bromide Anaesthesia 25 356-63
- LEVIN-DILLON : Cardiovascular effects of pancuronium bromide Anesth. Analg. U.S.A. 50 n° 5 808-12 1971
- DROH-SCHOEWE-DICK : les effets cardiovasculaires des relaxants musculaires Cahiers d'anesthésiologie T 17 n° 8 1969

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de CAEN

